

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Atazanavir Viatris 150 mg tvrdé kapsuly  
Atazanavir Viatris 200 mg tvrdé kapsuly  
Atazanavir Viatris 300 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### 150 mg kapsuly

Každá kapsula obsahuje 150 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).

### 200 mg kapsuly

Každá kapsula obsahuje 200 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).

### 300 mg kapsuly

Každá kapsula obsahuje 300 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).

### Pomocné látky so známym účinkom

#### 150 mg kapsuly

Každá kapsula obsahuje 84 mg monohydrátu laktózy.

#### 200 mg kapsuly

Každá kapsula obsahuje 112 mg monohydrátu laktózy.

#### 300 mg kapsuly

Každá kapsula obsahuje 168 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

### 150 mg kapsuly

Atazanavir Viatris 150 mg kapsuly sú zeleno-modré a modré nepriehľadné tvrdé želatínové kapsuly naplnené bielym až bledožltým práškom, s dĺžkou približne 19,3 mm. Kapsuly sú axiálne označené čiernym atramentom nápisom "MYLAN" nad „AR150“ na viečku a tele kapsuly.

### 200 mg kapsuly

Atazanavir Viatris 200 mg kapsuly sú modré a zeleno-modré nepriehľadné tvrdé želatínové kapsuly naplnené bielym až bledožltým práškom, s dĺžkou približne 21,4 mm. Kapsuly sú axiálne označené čiernym atramentom nápisom "MYLAN" nad „AR200“ na viečku a tele kapsuly.

## 300 mg kapsuly

Atazanavir Viatris 300 mg kapsuly sú červené a zeleno-modré nepriehľadné tvrdé želatínové kapsuly naplnené bielym až bledožltým práškom, s dĺžkou približne 23,5 mm. Kapsuly sú axiálne označené čiernym atramentom nápisom "MYLAN" nad „AR300“ na viečku a tele kapsuly.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikácie**

Atazanavir Viatris kapsuly, súčasne podávané s nízkou dávkou ritonaviru, sú indikované na liečbu HIV-1-infikovaných dospelých a pediatrických pacientov od 6 rokov veku a starších v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi (pozri časť 4.2).

Na základe dostupných virologických a klinických údajov u dospelých pacientov sa neočakáva prínos u pacientov s výskytom kmeňov rezistentných na viacero proteázových inhibítorov ( $\geq 4$  PI mutácií).

Výber Atazanaviru Viatris u dospelých a pediatrických pacientov po predchádzajúcej liečbe má byť založený na výsledkoch individuálnej vírusovej rezistencie a pacientovej terapeutickú anamnéze (pozri časti 4.4 a 5.1).

### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Terapiu má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou HIV infekcie.

#### Dávkovanie

##### *Dospelí*

Odporúčaná dávka atazanaviru je 300 mg raz denne podávaná s ritonavírom v dávke 100 mg raz denne s jedlom. Ritonavir sa používa ako booster farmakokinetiky atazanaviru (pozri časti 4.5 a 5.1). (Pozri tiež časť 4.4 Ukončenie liečby ritonavírom len za reštriktívnych podmienok).

##### *Pediatrickí pacienti (vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov a s telesnou hmotnosťou minimálne 15 kg)*

Dávka kapsúl atazanaviru pre pediatrických pacientov je závislá od telesnej hmotnosti, ako je uvedené v tabuľke 1 a nemá prekročiť dávku odporúčanú pre dospelých. Atazanavir Viatris kapsuly sa musia užívať s ritonavírom a musia sa užívať s jedlom.

<b>Tabuľka 1: Dávka pre pediatrických pacientov (od 6 rokov do menej ako 18 rokov veku a s telesnou hmotnosťou minimálne 15 kg) pre Atazanavir Viatris kapsuly s ritonavírom</b>		
<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>	<b>Dávka Atazanaviru Viatris jedenkrát denne</b>	<b>Dávka ritonaviru jedenkrát denne<sup>a</sup></b>
od 15 do menej ako 35	200 mg	100 mg
najmenej 35	300 mg	100 mg

<sup>a</sup> Ritonavir kapsuly, tablety alebo perorálny roztok.

*Pediatrickí pacienti (vo veku minimálne 3 mesiacov a s telesnou hmotnosťou minimálne 5 kg):* Iná lieková forma tohto lieku je dostupná pre pediatrických pacientov vo veku minimálne 3 mesiacov a s telesnou hmotnosťou minimálne 5 kg (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku alternatívnej liekovej formy). Prestavenie liečby na kapsuly z inej liekovej formy sa odporúča hneď, ako sú pacienti schopní tvalo kapsuly prehĺtať.

Pri prestavovaní liekových foriem môže byť potrebná zmena dávky. Pozrite si tabuľku dávkovania pre špecifické liekové formy (pozri príslušný Súhrn charakteristických vlastností lieku).

## Osobitné skupiny pacientov

### *Porucha funkcie obličiek*

Nie je potrebná úprava dávkovania. Atazanavir Viatris s ritonavírom sa neodporúča u pacientov podrobujúcich sa hemodialýze (pozri časti 4.4 a 5.2).

### *Porucha funkcie pečene*

Atazanavir s ritonavírom nebol skúmaný u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacientom s miernou poruchou funkcie pečene sa má Atazanavir Viatris s ritonavírom podávať opatrne. Atazanavir Viatris s ritonavírom sa nesmie podávať pacientom so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

V prípade ukončenia liečby ritonavírom zo začiatočného odporúčaného režimu s ritonavírom na zosilnenie účinku (pozri časť 4.4) možno pokračovať v liečbe atazanavírom v dávke 400 mg bez zosilnenia účinku u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene a u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene so zníženou dávkou 300 mg jedenkrát denne s jedlom (pozri časť 5.2). Atazanavir bez zosilnenia účinku sa nesmie použiť u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

### *Gravidita a obdobie po pôrode*

Počas druhého a tretieho trimestra gravidity:

Atazanavir 300 mg s ritonavírom 100 mg nemôžu poskytnúť dostatočnú expozíciu atazanavíru, obzvlášť vtedy, keď účinnosť atazanavíru alebo celého režimu môže byť znížená v dôsledku rezistencie na liek. Pretože sú k dispozícii obmedzené dostupné údaje a vzhľadom na individuálnu variabilitu pacienta počas gravidity, môže sa na zabezpečenie adekvátnej expozície zväziť terapeutické monitorovanie liekov (Therapeutic Drug Monitoring - TDM).

Ak sa atazanavir podáva s liekmi o ktorých je známe, že znižujú expozíciu atazanavíru (napr. tenofovir-dizoproxil alebo antagonisti H<sub>2</sub>-receptorov), očakáva sa riziko ďalšieho zníženia jeho expozície.

- Ak je potrebný tenofovir-dizoproxil alebo antagonista H<sub>2</sub>-receptorov, môže sa zväziť zvýšenie dávky na atazanavir 400 mg s ritonavírom 100 mg s terapeutickým monitorovaním liekov (pozri časti 4.6 a 5.2).
- Použitie atazanavíru s ritonavírom u gravidných pacientok, ktoré dostávajú aj tenofovir-dizoproxil a aj antagonistu H<sub>2</sub>-receptorov sa neodporúča.

(Pozri časť 4.4 Ukončenie liečby ritonavírom len za reštriktívnych podmienok).

Počas obdobia po pôrode:

Po možnom znížení expozície atazanavíru počas druhého a tretieho trimestra sa môžu expozície atazanavíru prvé dva mesiace po pôrode zvýšiť (pozri časť 5.2). Preto pacientky po pôrode majú byť starostlivo monitorované pre výskyt nežiaducich reakcií.

- V tomto období pacientky po pôrode majú dodržiavať rovnaké odporúčanie týkajúce sa dávky ako pacientky, ktoré nie sú gravidné, vrátane tých odporúčaní pre súbežné užívanie liekov, o ktorých je známe, že ovplyvňujú expozíciu atazanavíru (pozri časť 4.5).

### *Pediatrickí pacienti (vo veku do 3 mesiacov)*

Atazanavir Viatris sa nemá používať u detí vo veku do 3 mesiacov z dôvodu bezpečnostných obáv, najmä po zohľadnení možného rizika vzniku novorodeneckej žltacky.

## Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Kapsuly sa prehltajú nerozhryzené.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (uvedených v časti 6.1).

Atazanavir Viatris je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou insuficienciou pečene (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2). Atazanavir Viatris s ritonavírom je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkou insuficienciou pečene (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).

Súbežné podávanie so simvastatínom alebo lovastatínom (pozri časť 4.5).

Kombinácia rifampicínom (pozri časť 4.5).

Kombinácia s PDE5 inhibítorom sildenafilom, len ak sa používa na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) (pozri časť 4.5). Súbežné podávanie sildenafilu na liečbu erektilnej dysfunkcie pozri časti 4.4 a 4.5.

Súbežné podávanie s liekmi, ktoré sú substrátmi CYP3A4 izoformy cytochrómu P450 a majú úzku terapeutickú šírku (napr. kvetiapín, lurazidón, alfuzosín, astemizol, terfenadín, cisaprid, pimozid, chinidín, bepridil, triazolam, midazolam podávané perorálne (opatrnosť pri parenterálnom podávaní midazolamu, pozri časť 4.5) lomitapid a námeľové alkaloidy, hlavne ergotamín, dihydroergotamín, ergonovín, metylergonovín) (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi grazoprevir vrátane kombinácie fixnej dávky elbasviru/grazopreviru (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s kombináciou fixnej dávky glekapreviru/pibrentasviru (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi lubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s apalutamidom (pozri časť 4.5).

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Súbežné podávanie atazanaviru s ritonavírom v dávkach vyšších ako 100 mg raz denne nebolo klinicky vyhodnocované. Použitie vyšších dávok ritonaviru môže zmeniť bezpečnostný profil atazanaviru (srdcové efekty, hyperbilirubinémia), a preto sa neodporúča. Zvýšenie dávky ritonaviru na 200 mg raz denne sa môže zväziť, len keď je atazanavir s ritonavírom súbežne podávaný s efavirenzom. V tomto prípade treba zabezpečiť starostlivé klinické monitorovanie (pozri nižšie Liekové a iné interakcie).

#### Pacienti s koexistujúcimi stavmi

##### *Porucha funkcie pečene*

Atazanavir sa primárne metabolizuje pečeňou a u pacientov s poruchou funkcie pečene sa pozorovali jeho zvýšené plazmatické koncentrácie (pozri časti 4.2 a 4.3). Bezpečnosť a účinnosť atazanaviru sa u pacientov s významným existujúcim ochorením pečene nestanovila. Pacienti s chronickou hepatítidou B alebo C liečení kombinovanou antiretrovírusovou terapiou majú zvýšené riziko ťažkých a potenciálne smrteľných hepatálnych nežiaducich reakcií. V prípade súbežnej antivírusovej liečby hepatitídy B alebo C sa tiež oboznámte s príslušnými súhrnmi charakteristických vlastností pre tieto lieky (pozri časť 4.8).

Pacienti s existujúcou pečeňovou dysfunkciou, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy, majú zvýšený výskyt funkčných abnormalít pečene počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie a majú sa sledovať štandardným spôsobom. Ak sa u týchto pacientov preukáže zhoršenie ochorenia pečene, musí sa zväziť prerušenie alebo ukončenie terapie.

### *Porucha funkcia obličiek*

Nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Atazanavir Viatris sa však neodporúča u pacientov podrobujúcich sa hemodialýze (pozri časti 4.2 a 5.2).

### *Predĺženie QT intervalu*

V klinických štúdiách sa pozorovalo asymptomatické od dávky závislé predĺženie PR intervalu súvisiaceho s podávaním atazanaviru. Pri podávaní liekov, u ktorých je známe, že indukujú predĺženia PR, sa má postupovať obozretne. Pacienti s pre-existujúcimi poruchami konduktivity (atrioventrikulárna blokáda druhého alebo vyššieho stupňa alebo komplexná ramienková blokáda) majú Atazanavir Viatris užívať opatrne a len vtedy, ak prínos prevýši riziko (pozri časť 5.1). Mimoriadna opatrnosť je potrebná pri predpisovaní Atazanaviru Viatris súběžne s liekmi, ktoré majú potenciál zvyšovať QT interval a/alebo u pacientov s pre-existujúcimi rizikovými faktormi (bradykardia, predĺžený kongenitálny QT interval, elektrolytová nerovnováha (pozri časti 4.8 a 5.3)).

### *Pacienti s hemofiliou*

U pacientov s hemofiliou typu A a B liečených inhibítormi proteáz sa vyskytli prípady zvýšeného krvácania, vrátane spontánnych kožných hematómov a hemartróz. Niektorým pacientom bol dodatočne podávaný faktor VIII. U viac ako polovice hlásených prípadov, liečba inhibítormi proteáz naďalej pokračovala alebo sa znovu obnovila, ak bola predtým prerušená. Predpokladá sa kauzálny vzťah, aj keď spôsob účinku nie je známy. Pacienti s hemofiliou sa majú preto upozorniť na zvýšenú možnosť krvácania.

### Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovirusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

V klinických štúdiách, Atazanavir Viatris (s alebo bez ritonaviru) preukázal indukciu dyslipidémie nižšieho rozsahu v porovnaní s komparátormi.

### Hyperbilirubinémia

U pacientov užívajúcich atazanavir sa vyskytli prípady reverzibilného zvýšenia nepriameho (nekonjugovaného) bilirubínu súvisiaceho s inhibíciou UDP-glukuronyltransferázy (UGT) (pozri časť 4.8). Odlišné etiológie sa majú posúdiť v prípadoch zvýšenia hepatálnej transaminázy, ktorá sa vyskytne spolu so zvýšenou hladinou bilirubínu u pacientov liečených Atazanavirom Viatris. Ak je žltáčka alebo sklerový ikterus neakceptovateľná pacientom, je možné zvážiť alternatívnu antiretrovirusovú terapiu namiesto Atazanaviru Viatris. Zníženie dávky atazanaviru sa neodporúča, pretože môže spôsobiť stratu terapeutického účinku a vývoj rezistencie.

Indinavir je tiež spojený s nepriamou (nekonjugovanou) hyperbilirubinémiou vzhľadom na inhibíciu UGT. Kombinácia atazanaviru s indinavirom sa neskúmala a súběžné podávanie týchto liekov sa neodporúča (pozri časť 4.5).

### Ukončenie liečby ritonavikom len za reštriktívnych podmienok

Odporúčaná štandardná liečba je Atazanavir Viatris so zosilneným účinkom s ritonavikom na zabezpečenie optimálnych farmakokinetických parametrov a úrovne virologickej supresie.

Ukončenie liečby ritonavírom z režimu na zosilnenie účinku Atazanaviru Viatris sa neodporúča, no môže sa zväziť u dospelých pacientov pri dávke 400 mg jedenkrát denne s jedlom, len pri nasledovnej kombinácii reštriktívnych podmienok:

- absencia predchádzajúceho virologického zlyhania
- nedetegovaná virologická záťaž počas minimálne 6 mesiacov pri súčasnom režime
- virologické kmene neukrývajúce mutácie (resistance associated mutations, RAMs) súvisiace s rezistenciou HIV na súčasný režim.

Atazanavir Viatris podávaný bez ritonavíru sa nemá zvažovať u pacientov liečených základným režimom, ktorý obsahuje tenofovir-dizoproxil a ďalšie súbežne podávané lieky, ktoré znižujú biologickú dostupnosť atazanavíru (pozri časť 4.5 V prípade ukončenia liečby ritonavírom z odporúčaného režimu na zosilnenie účinku atazanavíru) alebo v prípade, že je dodržiavanie takéhoto režimu považované za rizikové.

Atazanavir Viatris podávaný bez ritonavíru sa nemá používať u gravidných pacientok za predpokladu, že môže viesť k suboptimálnej expozícii týkajúcej sa konkrétne infekcie matky a vertikálneho prenosu.

### Cholelitiáza

U pacientov, ktorí dostávali atazanavir sa hlásila cholelitiáza (pozri časť 4.8). U niektorých pacientov bola potrebná hospitalizácia z dôvodu ďalšej liečby a niektorí mali komplikácie. Ak sa vyskytnú prejavy alebo symptómy cholelitiázy, možno zväziť dočasné prerušenie alebo ukončenie liečby.

### Chronické ochorenie obličiek

Počas sledovania po uvedení lieku na trh sa u pacientov infikovaných HIV liečených atazanavírom s ritonavírom alebo bez neho hlásilo chronické ochorenie obličiek. Veľká prospektívna observačná štúdia preukázala súvislosť medzi zvýšeným výskytom chronického ochorenia obličiek a kumulatívnou expozíciou režimu s obsahom atazanavíru/ritonavíru u pacientov infikovaných HIV s normálnou eGFR na začiatku liečby. Táto súvislosť sa pozorovala nezávisle do expozície tenofovir-disoproxilom. V priebehu trvania liečby má pretrvávajúť pravidelné sledovanie funkcie obličiek pacientov (pozri časť 4.8).

### Nefrolitiáza

U pacientov, ktorí dostávali atazanavir sa hlásila nefrolitiáza (pozri časť 4.8). U niektorých pacientov bola potrebná hospitalizácia z dôvodu ďalšej liečby a niektorí mali komplikácie. V niektorých prípadoch sa nefrolitiáza spájala s akútnym zlyhaním obličiek alebo insuficienciou obličiek. Ak sa vyskytnú prejavy alebo symptómy nefrolitiázy, možno zväziť dočasné prerušenie alebo ukončenie liečby.

### Syndróm imunitnej reaktívacie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej terapie („Combination Antiretroviral Therapy”, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po začatí CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa majú zhodnotiť a v prípade potreby sa má začať liečba.

Boli tiež zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívacie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

## Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

## Vyrážka a súvisiace syndrómy

Vyrážky sú zvyčajne mierne až stredne ťažké makulopapulárne kožné výsevy, ktoré sa objavujú počas prvých 3 týždňov od začiatku liečby atazanavirom.

Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), multiformný erytém, toxické kožné výsevy a lieková vyrážka s eozinofiliou a príznakmi systémového syndrómu (DRESS) boli hlásené u pacientov liečených atazanavirom. Pacienti majú byť upozornení na príznaky a symptómy a starostlivo sledovaní pre kožné reakcie. Liečba atazanavirom sa má ukončiť, ak sa objaví ťažká vyrážka.

Najlepšie výsledky pri manažovaní týchto udalostí vychádzajú z včasnej diagnostiky a okamžitého prerušenia podávania akýkoľvek podozrivých liekov. Ak sa u pacienta v súvislosti s užívaním atazanaviru objaví SJS alebo DRESS, liečba atazanavirom nesmie byť znovu nasadená.

## Interakcie s inými liekmi

Kombinácia Atazanaviru Viatrix s atorvastatínom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie Atazanaviru Viatrix s nevirapínom alebo efavirenzom sa neodporúča (pozri časť 4.5). Ak sa vyžaduje súbežné podávanie Atazanaviru Viatrix s NNRTI, je potrebné zvážiť zvýšenie dávky Atazanaviru Viatrix na 400 mg a ritonaviru na 200 mg v kombinácii s efavirenzom spolu so starostlivým klinickým monitorovaním.

Atazanavir sa metabolizuje najmä prostredníctvom CYP3A4. Súbežné podávanie Atazanaviru Viatrix a liekov, ktoré indukujú CYP3A4, sa neodporúča (pozri časti 4.3 a 4.5).

PDE5 inhibítory používané na liečbu erektilnej dysfunkcie: mimoriadna opatrnosť je potrebná pri predpisovaní PDE5 inhibítorov (sildenafil, tadalafil alebo vardenafil) na liečbu erektilnej dysfunkcie u pacientov užívajúcich Atazanavir Viatrix. Predpokladá sa, že súbežné podávanie Atazanaviru Viatrix s týmito liekmi významne zvýši ich koncentrácie, čo môže viesť k nežiaducim reakciám spojeným s PDE5 inhibítormi, ako je hypotenzia, vizuálne zmeny a priapizmus (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie vorikonazolu a Atazanaviru Viatrix s ritonavírom sa neodporúča, pokiaľ zhodnotenie prínosu/rizika neodôvodňuje použitie vorikonazolu.

U väčšiny pacientov sa očakáva zníženie expozícií vorikonazolu aj atazanaviru. U malého počtu pacientov bez funkčnej alely pre CYP2C19 sa očakávajú významne zvýšené expozície vorikonazolu (pozri časť 4.5).

Súbežné použitie Atazanaviru Viatrix/ritonaviru a flutikazónu alebo iných glukokortikoidov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 sa neodporúča, pokiaľ potenciálny prínos liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov, vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek (pozri časť 4.5).

Súbežné použitie salmeterolu a Atazanaviru Viatrix môže viesť k zvýšeniu kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí spojených so salmeterolom. Súbežné podávanie salmeterolu a Atazanaviru Viatrix sa neodporúča (pozri časť 4.5).



Absorpcia atazanaviru môže byť znížená v prípade, keď je žalúdočné pH zvýšené bez ohľadu na príčinu.

Súbežné podávanie Atazanaviru Viatris s inhibítormi protónovej pumpy sa neodporúča (pozri časť 4.5). Ak je kombinácia Atazanaviru Viatris s inhibítormi protónovej pumpy nevyhnutná, odporúča sa starostlivé klinické monitorovanie kombinácie so zvýšenou dávkou atazanaviru na 400 mg so 100 mg ritonaviru; dávky inhibítorov protónovej pumpy porovnateľné s 20 mg omeprazolu sa nemajú prekročiť.

Súbežné podávanie atazanaviru s inými hormonálnymi kontraceptívami alebo perorálnymi kontraceptívami, obsahujúcimi iné progestogény ako norgestimát alebo noretindrón, sa neskúmalo, a preto je potrebné sa mu vyhnúť (pozri časť 4.5).

### Pediatrická populácia

#### *Bezpečnosť*

Asymptomatický predĺžený PR interval sa vyskytol častejšie u pediatrických pacientov ako u dospelých. Asymptomatická AV blokáda prvého a druhého stupňa bola hlásená u pediatrických pacientov (pozri časť 4.8). Lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú predĺženie PR, majú byť používané s opatnosťou. U pediatrických pacientov s preexistujúcimi problémami vodivosti (druhý a vyšší stupeň átrioventrikulárnej blokády alebo komplexná blokáda ramienkového zväzku) má byť Atazanavir Viatris používaný s opatnosťou a iba vtedy, ak prínos prevyšuje riziko. Monitorovanie srdca sa odporúča na základe prítomných klinických výsledkov (napr. bradykardia).

#### *Účinnosť*

Atazanavir/ritonavir nie je účinný na vírusové kmene, ktoré nesú početné mutácie rezistencie.

### Pomocné látky

#### *Laktóza*

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Pri súbežnom podávaní atazanaviru s ritonavírom je profil metabolických liekových interakcií pre ritonavir určujúci, pretože ritonavir je silnejším CYP3A4 inhibítorom než atazanavir. Je nevyhnutné konzultovať súhrn charakteristických vlastností pre ritonavir pred začatím terapie atazanavírom s ritonavírom.

Atazanavir sa metabolizuje v pečeni prostredníctvom CYP3A4. Tým inhibuje CYP3A4. Preto je atazanavir kontraindikovaný pri podávaní s liekmi, ktoré sú substrátmi CYP3A4 a majú úzky terapeutický index: kvetiapín, lurazidón, alfuzosín, astemizol, terfenadín, cisaprid, pimozid, chinidín, bepridil, triazolam, perorálne podávaný midazolam, lomitapid a námeľové alkaloidy, hlavne ergotamín a dihydroergotamín (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie atazanaviru s liekmi obsahujúcimi grazoprevir vrátane kombinácie fixnej dávky elbasviru/grazopreviru (používa sa na liečbu infekcie chronickej hepatitídy C) je kontraindikované, pretože sa zvyšujú plazmatické koncentrácie grazopreviru a elbasviru a možnosť zvýšenia rizika vzostupov ALT súvisiacich so zvýšenými koncentraciami grazopreviru (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie atazanaviru s kombináciou fixnej dávky glekapreviru/pibrentasviru je kontraindikované, pretože sa potenciálne zvyšuje riziko vzostupov ALT z dôvodu významného zvýšenia plazmatických koncentrácií glekapreviru a pibrentasviru (pozri časť 4.3).

## Iné interakcie

Interakcie medzi atazanavirom a inými liekmi sú uvedené v tabuľke nižšie (zvýšenie je uvedené ako “↑”, zníženie ako “↓”, bez zmeny ako “↔”). V prípade dostupnosti sú v zátvorke uvedené 90% intervaly spoľahlivosti (IS). Štúdie uvedené v tabuľke 2 boli vykonané na zdravých dobrovoľníkoch, pokiaľ nie je inak uvedené. Je dôležité poznamenať, že mnohé štúdie boli vykonané s atazanavirom bez potencionovania jeho účinku, čo nie je odporúčaný režim pre atazanavir (pozri časť 4.4).

Ak je ukončenie liečby ritonavírom požadované z medicínskeho hľadiska za reštriktívnych podmienok (pozri časť 4.4), špeciálna pozornosť sa má venovať interakciám atazanaviru, ktoré sa môžu pri absencii ritonaviru zmeniť (pozri informácie nižšie Tabuľka 2).

**Tabuľka 2: Interakcie medzi atazanavirom a inými liekmi**

<b>Lieky podľa terapeutického oblasti</b>	<b>Interakcie</b>	<b>Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania</b>
<b>ANTIVIROTIKÁ PROTI HCV</b>		
<b>Grazoprevir 200 mg raz denne</b>  (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg raz denne)	Atazanavir AUC: ↑43 % (↑30 % ↑57 %) Atazanavir C <sub>max</sub> : ↑12 % (↑1 % ↑24 %) Atazanavir C <sub>min</sub> : ↑23 % (↑13 % ↑134 %)  Grazoprevir AUC: ↑958 % (↑678 % ↑1 339 %) Grazoprevir C <sub>max</sub> : ↑524 % (↑342 % ↑781 %) Grazoprevir C <sub>min</sub> : ↑1 064 % (↑696 % ↑1 602 %)  Koncentrácie grazopreviru boli veľmi zvýšené, ak sa súbežne podával s atazanavirom/ritonavírom.	Súbežné podávanie atazanaviru a elbasviru/grazopreviru je kontraindikované, pretože sa významne zvyšujú plazmatické koncentrácie grazopreviru a súvisiaca možnosť zvýšenia rizika vzostupov ALT (pozri časť 4.3).
<b>Elbasvir 50 mg raz denne</b>  (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg raz denne)	Atazanavir AUC: ↑7 % (↓2 % ↑17 %) Atazanavir C <sub>max</sub> : ↑2 % (↓4 % ↑8 %) Atazanavir C <sub>min</sub> : ↑15 % (↑2 % ↑29 %)  Elbasvir AUC: ↑376 % (↑307 % ↑456 %) Elbasvir C <sub>max</sub> : ↑315 % (↑246 % ↑397 %) Elbasvir C <sub>min</sub> : ↑545 % (↑451 % ↑654 %)  Koncentrácie elbasviru boli zvýšené, ak sa súbežne podával s atazanavirom/ritonavírom.	

Lieky podľa terapeutick <sup>ej</sup> oblasti	Interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<b>Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg / voxilaprevir 100 mg jednorazová dávka*</b> (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg raz denne)	Sofosbuvir AUC: ↑40 % (↑25 % ↑57 %) Sofosbuvir C <sub>max</sub> : ↑29 % (↑9 % ↑52 %)  Velpatasvir AUC: ↑93 % (↑58 % ↑136 %) Velpatasvir C <sub>max</sub> : ↑29 % (↑7 % ↑56 %)  Voxilaprevir AUC: ↑331 % (↑276 % ↑393 %) Voxilaprevir C <sub>max</sub> : ↑342 % (↑265 % ↑435 %)  *Chýbajú farmakokinetické interakcie väzbovostí 70-143 %  Účinok expozície atazanaviru a ritonaviru sa neskúmal. Očakávané: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir  Mechanizmus interakcie medzi atazanavirom/ritonavikom a sofosbuvikom/velpatasvirom/voxilaprevikom je inhibícia OATP1B, P <sub>gp</sub> a CYP3A.	Očakáva sa, že súbežné podávanie atazanaviru s liekmi obsahujúcimi voxilaprevir zvýši koncentráciu voxilapreviru. Súbežné podávanie atazanaviru s režimami s obsahom voxilapreviru sa neodporúča.
<b>Glekaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg raz denne</b> (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg raz denne*)	Glekaprevir AUC: ↑553 % (↑424 % ↑714 %) Glekaprevir C <sub>max</sub> : ↑306 % (↑215 % ↑423 %) Glekaprevir C <sub>min</sub> : ↑1330 % (↑885 % ↑1 970 %)  Pibrentasvir AUC: ↑64 % (↑48 % ↑82 %) Pibrentasvir C <sub>max</sub> : ↑29 % (↑15 % ↑45 %) Pibrentasvir C <sub>min</sub> : ↑129 % (↑95 % ↑168 %)  * Je hlásený účinok atazanaviru a ritonaviru na prvú dávku glekapreviru a pibrentasviru.	Súbežné podávanie atazanaviru s glekaprevikom/pibrentasvirom je kontraindikované, pretože sa potenciálne zvyšuje riziko vzostupov ALT z dôvodu významného zvýšenia plazmatických koncentrácií glekapreviru a pibrentasviru (pozri časť 4.3).
<b>ANTIAGREGANCIÁ TROMBOCYTOV</b>		
<b>Tikagrelor</b>	Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a/alebo ritonavikom.	Súbežné podávanie atazanavirom s tikagrelorom sa neodporúča kvôli potenciálnemu zvýšeniu antiagregačnej aktivity trombocytov tikagrelorom.
<b>Klopidogrel</b>	Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a/alebo ritonavikom.	Súbežné podávanie s klopidogrelom sa neodporúča kvôli potenciálnemu zníženiu antiagregačnej aktivity trombocytov klopidogrelom.
<b>Prasugrel</b>	Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a/alebo ritonavikom.	Pri súbežnom podávaní prasugrelu s atazanavirom (s ritonavikom alebo bez neho) nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Lieky podľa terapeutickkej oblasti	Interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<b>ANTIRETROVÍRUSOVÉ LIEKY</b>		
<i>Proteázové inhibítory:</i> Súbežné podávanie atazanaviru/ritonaviru a iných proteázových inhibítorov nebolo skúmané, ale dá sa očakávať zvýšenie expozície na iné proteázové inhibítory. Preto sa súbežné podávanie neodporúča.		
<b>Ritonavir 100 mg raz denne</b> (atazanavir 300 mg raz denne) Štúdie vykonané na HIV infikovaných pacientoch.	Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C <sub>max</sub> : ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C <sub>min</sub> : ↑713% (↑359% ↑1 339%)*  * V kombinovaných analýzach sa atazanavir v dávke 300 mg a ritonavir v dávke 100 mg (n = 33) porovnával s atazanavirom v dávke 400 mg bez ritonaviru (n = 28).  Mechanizmus interakcie medzi atazanavirom a ritonavírom je CYP3A4 inhibícia.	Ritonavir 100 mg raz denne sa používa ako booster pre farmakokinetiku atazanaviru.
<b>Indinavir</b>	Indinavir sa spája s nepriamou nekonjugovanou hyperbilirubinémiou vplyvom inhibície UGT.	Súbežné podávanie atazanaviru a indinaviru sa neodporúča (pozri časť 4.4).
<i>Nukleozidové/nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)</i>		
<b>Lamivudín 150 mg dvakrát denne + zidovudín 300 mg dvakrát denne</b> (atazanavir 400 mg raz denne)	Nepozoroval sa významný účinok na koncentrácie lamivudínu a zidovudínu.	Na základe týchto údajov a z dôvodu, že sa u ritonaviru neočakáva významný vplyv na farmakokinetiku NRTI, sa pri súbežnom podávaní týchto liekov a atazanaviru neočakáva významná zmena expozície súbežne podávaných liekov.
<b>Abakavir</b>	Pri súbežnom podávaní abakaviru a atazanaviru sa neočakáva významná zmena expozície abakaviru.	
<b>Didanozín (pufrované tablety) 200 mg/stavudín 40 mg, obidva ako jednorazová dávka</b> (atazanavir 400 mg jednorazová dávka)	Atazanavir, súbežne podávaný s ddI+d4T (nalačno) Atazanavir AUC: ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓84% (↓90% ↓73%)  Atazanavir, podávaný 1 hodinu po ddI+d4T (nalačno) Atazanavir AUC: ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C <sub>max</sub> : ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C <sub>min</sub> : ↔3% (↓39% ↑73%)  Koncentrácie atazanaviru boli značne znížené, keď sa podával súbežne s didanozínom (pufrované tablety) a stavudínom. Mechanizmus interakcie je v redukovani solubility atazanaviru so zvýšením pH vo vzťahu k prítomnosti antacid v pufrovaných tabletách didanozínu.  Nepozoroval sa významný účinok na koncentrácie didanozínu a stavudínu.	Didanozín sa má podávať nalačno 2 hodiny po podaní atazanaviru užitého s jedlom. Pri súbežnom podávaní stavudínu s atazanavirom sa neočakáva významná zmena expozície stavudínu.

Lieky podľa terapeutick <sup>ej</sup> oblasti	Interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<p><b>Didanozín (gastrorezistentné kapsuly) 400 mg jednorazová dávka</b> (atazanavir 300 mg raz denne s ritonavírom 100 mg raz denne)</p>	<p>Didanozín (s jedlom) Didanozín AUC: ↓34% (↓41% ↓27%) Didanozín C<sub>max</sub>: ↓38% (↓48% ↓26%) Didanozín C<sub>min</sub>: ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Nepozoroval sa signifikantný účinok na koncentrácie atazanaviru, keď sa podával s didanozínom vo forme gastrorezistentných kapsúl, ale podávanie s jedlom znížilo koncentrácie didanozínu.</p>	
<p><b>Tenofovir-dizoproxilfumarát 300 mg raz denne</b> (atazanavir 300 mg raz denne s ritonavírom 100 mg raz denne)</p> <p>300 mg tenofovir-dizoproxilfumarátu zodpovedá 245 mg tenofovir dizoproxilu.</p> <p>Štúdie vykonané na HIV infikovaných pacientoch</p>	<p>Atazanavir AUC: ↓22% (↓35% ↓6%)* Atazanavir C<sub>max</sub>: ↓16% (↓30% ↔0%)* Atazanavir C<sub>min</sub>: ↓23% (↓43% ↑2%)*</p> <p>* V kombinovaných analýzach z niekoľkých klinických štúdií bol atazanavir/ritonavir 300/100 mg súbežne podávaný s tenofovir-dizoproxilfumarátom v dávke 300 mg (n = 39) porovnávaný s atazanavirom/ritonavírom v dávke 300/100 mg (n = 33).</p> <p>Účinnosť atazanaviru/ritonaviru v kombinácii s tenofovir-dizoproxilfumarátom u pacientov po predchádzajúcej liečbe bola demonštrovaná v klinickej štúdií 045 a v liečbe pacientov bez predchádzajúcej liečby v klinickej štúdií 138 (pozri časti 4.8 a 5.1). Mechanizmus interakcie medzi atazanavirom a tenofovir-dizoproxilfumarátom nie je známy.</p>	<p>Pri súbežnom podávaní s tenofovir-dizoproxilfumarátom sa odporúča, aby sa podával atazanavir 300 mg so 100 mg ritonaviru a 300 mg tenofovir-dizoproxilfumarátu (všetky ako jednorazová dávka s jedlom).</p>
<p><b>Tenofovir-dizoproxilfumarát 300 mg raz denne</b> (atazanavir 300 mg raz denne s ritonavírom 100 mg raz denne)</p> <p>300 mg tenofovir-dizoproxilfumarátu zodpovedá 245 mg tenofovir dizoproxilu.</p>	<p>Tenofovir-dizoproxilfumarát AUC: ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofovir-dizoproxilfumarát C<sub>max</sub>: ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofovir-dizoproxilfumarát C<sub>min</sub>: ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Pacienti majú byť starostlivo monitorovaní na nežiaduce reakcie súvisiace s tenofovir-dizoproxilfumarátom vrátane renálnych ochorení.</p>
<i>Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)</i>		
<p><b>Efavirenz 600 mg raz denne</b> (atazanavir 400 mg raz denne s ritonavírom 100 mg raz denne)</p>	<p>Atazanavir (popoludní): všetky podania s jedlom Atazanavir AUC: ↔0%(↓9% ↑10%)* Atazanavir C<sub>max</sub>: ↑17%(↑8% ↑27%)* Atazanavir C<sub>min</sub>: ↓42%(↓51% ↓31%)*</p>	<p>Súbežné podávanie efavirenu a atazanaviru sa neodporúča (pozri časť 4.4).</p>

Lieky podľa terapeutick <sup>ej</sup> oblasti	Interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<b>Efavirenz 600 mg raz denne</b> (atazanavir 400 mg raz denne s ritonaviroom 200 mg raz denne)	Atazanavir (popoludní): všetky podania s jedlom Atazanavir AUC: ↔6% (↓10% ↑26%) */** Atazanavir C <sub>max</sub> : ↔9% (↓5% ↑26%) */** Atazanavir C <sub>min</sub> : ↔12% (↓16% ↑49%) */** * Keď je porovnávaný s atazanavirom 300 mg/ritonaviroom 100 mg raz denne večer bez efavirenu. Zníženie C <sub>min</sub> atazanaviru môže mať negatívny vplyv na účinnosť atazanaviru. Mechanizmus interakcie efavirenu/atazanaviru je CYP3A4 indukcia.  ** Založené na historickom porovnávaní.	
<b>Nevirapín 200 mg dvakrát denne</b> (atazanavir 400 mg raz denne s ritonaviroom 100 mg raz denne) Štúdiá vykonaná na HIV infikovaných pacientoch	Nevirapín AUC: ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapín C <sub>max</sub> : ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapín C <sub>min</sub> : ↑35% (↑25% ↑47%)  Atazanavir AUC: ↓19% (↓35% ↑2%) * Atazanavir C <sub>max</sub> : ↔2% (↓15% ↑24%) * Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓59% (↓73% ↓40%) *  * Keď je porovnávaný s atazanavirom v dávke 300 mg a ritonaviroom v dávke 100 mg bez nevirapínu. Zníženie C <sub>min</sub> atazanaviru môže mať negatívny vplyv na účinnosť atazanaviru. Mechanizmus interakcií nevirapínu/atazanaviru je CYP3A4 indukcia.	Súbežné podávanie nevirapínu a atazanaviru sa neodporúča (pozri časť 4.4).
<i>Inhibitory integrázy</i>		
<b>Raltegravir 400 mg dvakrát denne</b> (atazanavir/ritonavir)	Raltegravir AUC: ↑41% Raltegravir C <sub>max</sub> : ↑24% Raltegravir C <sub>12hr</sub> : ↑77%  Mechanizmus je UGT1A1 inhibícia.	Nie je potrebná úprava dávkovania raltegraviru.
<b>ANTIBIOTIKÁ</b>		
<b>Klaritromycín 500 mg dvakrát denne</b> (atazanavir 400 mg raz denne)	Klaritromycín AUC: ↑94% (↑75% ↑116%) Klaritromycín C <sub>max</sub> : ↑50% (↑32% ↑71%) Klaritromycín C <sub>min</sub> : ↑160% (↑135% ↑188%)  14-OH klaritromycín 14-OH klaritromycín AUC: ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klaritromycín C <sub>max</sub> : ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klaritromycín C <sub>min</sub> : ↓62% (↓66% ↓58%)  Atazanavir AUC: ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C <sub>max</sub> : ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C <sub>min</sub> : ↑91% (↑66% ↑121%)  Redukcia dávky klaritromycínu môže viesť k subterapeutickým koncentráciám 14-OH klaritromycínu. Mechanizmus interakcie klaritromycínu/atazanaviru je CYP3A4 inhibícia.	Nie je možné urobiť žiadne odporúčania týkajúce sa redukcie dávky; opatrnosť je preto potrebná, ak sa atazanavir podáva súbežne s klaritromycínom.

Lieky podľa terapeutick <sup>ej</sup> oblasti	Interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<b>FUNGICÍDNE LÁTKY</b>		
<b>Ketokonazol 200 mg raz denne</b> (atazanavir 400 mg raz denne)	Nepozoroval sa žiaden signifikantný účinok na koncentrácie atazanaviru.	Ketokonazol a itrakonazol sa majú s atazanavirom/ritonavikom používať opatrne. Vysoké dávky ketokonazolu a itrakonazolu (>200 mg/deň) sa neodporúčajú.
<b>Itrakonazol</b>	Itrakonazol, podobne aj ketokonazol, je silným inhibítorom ako aj substrátom CYP3A4. Vychádzajúc z údajov získaných z iných potencionovaných inhibítorov proteáz a ketokonazolu, v ktorých bola AUC ketokonazolu 3-násobne vyššia, sa u atazanaviru/ritonaviru očakáva zvýšenie koncentrácií ketokonazolu alebo itrakonazolu.	
<b>Vorikonazol 200 mg dvakrát denne</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jedenkrát denne) Jedinci s minimálne jednou funkčnou alelou pre CYP2C19.	Vorikonazol AUC: ↓33% (↓42% ↓22%) Vorikonazol C <sub>max</sub> : ↓10% (↓22% ↓4%) Vorikonazol C <sub>min</sub> : ↓39% (↓49% ↓28%)  Atazanavir AUC: ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓20% (↓28% ↓10%)  Ritonavir AUC: ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonavir C <sub>max</sub> : ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonavir C <sub>min</sub> : ↓25% (↓35% ↓14%)  U väčšiny pacientov s minimálne jednou funkčnou alelou pre CYP2C19 sa očakáva zníženie expozícií vorikonazolu aj atazanaviru.	Súbežné podávanie vorikonazolu a atazanaviru s ritonavikom sa neodporúča, pokiaľ použitie vorikonazolu u pacientov nie je opodstatnené pomerom prínosu/rizika (pozri časť 4.4). V čase, keď sa vyžaduje liečba vorikonazolom sa má, ak je to možné, zistiť CYP2C19 genotyp pacienta. Preto, ak je kombinácia nevyhnutná, majú sa vykonať nasledovné odporúčania v súlade so stavom CYP2C19: - u pacientov s minimálne jednou funkčnou alelou pre CYP2C19 sa odporúča dôkladné klinické sledovanie straty účinnosti vorikonazolu (klinické znaky) aj atazanaviru (virologická odpoveď). - u pacientov bez funkčnej alely pre CYP2C19 sa odporúča dôkladné klinické a laboratórne sledovanie výskytu nežiaducich udalostí spojených s vorikonazolom. Ak nie je možné zistiť genotyp, má sa vykonať celkový monitoring bezpečnosti a účinnosti.
<b>Vorikonazol 50 mg dvakrát denne</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jedenkrát denne) Jedinci bez funkčnej alely pre CYP2C19.	Vorikonazol AUC: ↑561% (↑451% ↑699%) Vorikonazol C <sub>max</sub> : ↑438% (↑355% ↑539%) Vorikonazol C <sub>min</sub> : ↑765% (↑571% ↑1020%)  Atazanavir AUC: ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓19% (↓34% ↔0,2%) Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓31% (↓46% ↓13%)  Ritonavir AUC: ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonavir C <sub>max</sub> : ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonavir C <sub>min</sub> : ↓19% (↓35% ↑1%)  U malého počtu pacientov bez funkčnej alely pre CYP2C19 sa očakávajú významne zvýšené expozície vorikonazolu.	
<b>Flukonazol 200 mg raz denne</b> (atazanavir 300 mg a ritonavir 100 mg raz denne)	Koncentrácie atazanaviru a flukonazolu neboli signifikantne ovplyvnené, keď sa atazanavir/ritonavir podával súbežne s flukonazolom.	Nie sú potrebné úpravy dávkovania flukonazolu a atazanaviru.

Lieky podľa terapeutick <sup>ej</sup> oblasti	Interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<b>ANTIMYKOBAKTERIÁLNE LÁTKY</b>		
<b>Rifabutín 150 mg dvakrát týždenne</b> (atazanavir 300 mg a ritonavir 100 mg raz denne)	Rifabutín AUC: ↑48% (↑19% ↑84 %) ** Rifabutín C <sub>max</sub> : ↑149% (↑103% ↑206%) ** Rifabutín C <sub>min</sub> : ↑40% (↑5% ↑87%) **  25-O-desacetyl-rifabutín AUC: ↑990% (↑714% ↑1 361%) ** 25-O-desacetyl-rifabutín C <sub>max</sub> : ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O-desacetyl-rifabutín C <sub>min</sub> : ↑1 045% (↑715% ↑1 510%) **  ** Keď je porovnávaný so samotným rifabutínom 150 mg raz denne. Celková AUC rifabutínu a 25-O-desacetyl-rifabutínu: ↑119% (↑78% ↑169%).  Farmokokinetika atazanaviru v predchádzajúcich štúdiách nebola rifabutínom pozmenená.	Ak sa podáva s atazanavirom, odporúčaná dávka rifabutínu je 150 mg 3-krát týždenne v stanovených dňoch (napríklad pondelok-streda-piatok). Zvýšené monitorovanie treba zabezpečiť pre nežiaduce reakcie spojené s rifabutínom, vrátane neutropénie a uveitídy kvôli očakávanému zvýšeniu expozície rifabutínu. Zníženie dávky rifabutínu na 150 mg dvakrát týždenne v stanovených dňoch je odporúčané pacientom, ktorí netolerujú dávku 150 mg 3-krát týždenne. Má sa myslieť na to, že dávkovanie 150 mg dvakrát týždenne nemôže poskytnúť optimálnu expozíciu rifabutínu, takto vedie k riziku rifamycínovej rezistencie a zlyhaniu liečby. Nie je potrebná úprava dávky atazanaviru.
<b>Rifampicín</b>	Rifampicín je silný CYP3A4 induktor, ktorý zapríčiňuje 72% zníženie AUC atazanaviru, ktoré môže viesť k virologickému zlyhaniu a vývoju rezistencie. Vyskytla sa vysoká frekvencia pečŕňových reakcií počas pokusov prekonať zníženú expozíciu zvýšením dávky atazanaviru alebo iných proteázových inhibítorov s ritonavírom.	Kombinácia rifampicínu a atazanaviru je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).
<b>ANTIPSYCHOTIKÁ</b>		
<b>Kvetiapín</b>	V dôsledku inhibície CYP3A4 atazanavirom sa očakáva zvýšenie koncentrácií kvetiapínu.	Súbežné podávanie kvetiapínu s atazanavirom je kontraindikované, pretože atazanavir môže zvýšiť toxicitu týkajúcu sa kvetiapínu. Zvýšené plazmatické koncentrácie kvetiapínu môžu viesť ku kóme (pozri časť 4.3).
<b>Lurazidón</b>	Predpokladá sa, že atazanavir zvyšuje plazmatické hladiny lurazidónu v dôsledku inhibície CYP3A4.	Súbežné podávanie lurazidónu s atazanavirom je kontraindikované, pretože to môže zvýšiť toxicitu súvisiacu s lurazidónom (pozri časť 4.3).



Lieky podľa terapeutickkej oblasti	Interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<b>LÁTKY REDUKUJÚCE ŽALÚDOČNÚ KYSELINU</b>		
<i>Antagonisty H<sub>2</sub>-receptorov</i>		
<b>Bez tenofoviru</b>		
U HIV infikovaných pacientov s atazanavirom/ritonaviirom pri odporúčanej dávke 300/100 mg raz denne		<b>U pacientov, ktorí neužívajú tenofovir</b> , ak sú atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a antagonisty H <sub>2</sub> -receptorov podávané súbežne, nemá byť prekročená dávka zodpovedajúca famotidínu 20 mg dvakrát denne. Ak je potrebné podať vyššiu dávku antagonistu H <sub>2</sub> -receptora (napr. famotidín 40 mg dvakrát denne alebo iný ekvivalent), je možné zväziť zvýšenie dávky atazanaviru/ritonaviru z 300/100 mg na 400/100 mg.
<b>Famotidín 20 mg dvakrát denne</b>	Atazanavir AUC: ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C <sub>min</sub> : ↔1% (↓16% ↑18%)	
<b>Famotidín 40 mg dvakrát denne</b>	Atazanavir AUC: ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓20% (↓31% ↓8%)	
U zdravých dobrovoľníkov s atazanavirom/ritonaviirom pri zvýšenej dávke 400/100 mg raz denne		
<b>Famotidín 40 mg dvakrát denne</b>	Atazanavir AUC: ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C <sub>max</sub> : ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓14% (↓32% ↑8%)	
<b>S tenofovir-dizoproxilfumarátom 300 mg raz denne (čo zodpovedá 245 mg tenofovir-dizoproxilu)</b>		
U HIV infikovaných pacientov s atazanavirom/ritonaviirom pri odporúčanej dávke 300/100 mg raz denne		<b>U pacientov, ktorí užívajú tenofovir-dizoproxilfumarát</b> , ak je atazanavir/ritonavir súbežne podávaný s tenofovir-dizoproxilfumarátom a antagonistom H <sub>2</sub> -receptora, odporúča sa zvýšiť dávku atazanaviru na 400 mg s ritonaviirom 100 mg. Dávka ekvivalentná 40 mg famotidínu dvakrát denne sa nesmie prekročiť.
<b>Famotidín 20 mg dvakrát denne</b>	Atazanavir AUC: ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓19% (↓37% ↑5%)*	
<b>Famotidín 40 mg dvakrát denne</b>	Atazanavir AUC: ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓25% (↓47% ↑7%)*	
U HIV infikovaných pacientov s atazanavirom/ritonaviirom pri zvýšenej dávke 400/100 mg raz denne		
<b>Famotidín 20 mg dvakrát denne</b>	Atazanavir AUC: ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanavir C <sub>max</sub> : ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavir C <sub>min</sub> : ↑24% (↑10% ↑39%)*	
<b>Famotidín 40 mg dvakrát denne</b>	Atazanavir AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir C <sub>max</sub> ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↔1,3% (↓10% ↑15%)*  * V porovnaní atazanaviru 300 mg raz denne s ritonaviirom 100 mg raz denne a tenofovir-dizoproxilfumarátom 300 mg v jednorazovej dávke podanej s jedlom. V porovnaní atazanaviru 300 mg s ritonaviirom 100 mg <i>bez tenofovir-dizoproxilfumarátu</i> sa koncentrácie atazanaviru pravdepodobne dodatočne znížia približne o 20%.  Mechanizmus interakcie je daný zníženou solubilitou atazanaviru, ktorá je spôsobená zvýšením intra-žalúdočného pH prostredníctvom H <sub>2</sub> -blokátorov.	

Lieky podľa terapeutick <sup>ej</sup> oblasti	Interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<i>Inhibitory protónovej pumpy</i>		
<b>Omeprazol 40 mg raz denne</b> (atazanavir 400 mg raz denne s ritonaviro 100 mg raz denne)	Atazanavir (dopoludnia): 2 hod. po omeprazole Atazanavir AUC: ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓65% (↓71% ↓59%)	Súbežné podávanie atazanaviru s ritonaviro a inhibítormi protónovej pumpy sa neodporúča. Ak sa kombinácii nedá vyhnúť, odporúča sa starostlivé klinické monitorovanie v kombinácii so zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg so 100 mg ritonaviru; dávky inhibítorov protónovej pumpy porovnateľné s 20 mg omeprazolu sa nemajú prekročiť (pozri časť 4.4).
<b>Omeprazol 20 mg raz denne</b> (atazanavir 400 mg raz denne s ritonaviro 100 mg raz denne)	Atazanavir (dopoludnia): 1 hod. po omeprazole Atazanavir AUC: ↓30% (↓43% ↓14%) * Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓31% (↓42% ↓17%) * Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓31% (↓46% ↓12%) *  * Keď je porovnávaný s atazanavirom v dávke 300 mg raz denne s ritonaviro 100 mg raz denne.  Zníženie AUC, C <sub>max</sub> a C <sub>min</sub> nebolo oslabené, keď zvýšená dávka atazanaviru/ritonaviru (400/100 mg raz denne) bola prechodne oddelená od omeprazolu 12 hodinami. Aj keď nebolo skúmané, podobné výsledky sa dajú očakávať aj u iných inhibítorov protónovej pumpy. Toto zníženie expozície atazanaviru môže mať negatívny vplyv na účinnosť atazanaviru. Mechanizmus interakcie je daný zníženou solubilitou atazanaviru, ktorá je spôsobená zvýšením intra-žalúdočného pH prostredníctvom inhibítorov protónovej pumpy.	
<i>Antacidá</i>		
<b>Antacidá a lieky obsahujúce pufre</b>	Zníženie plazmatických koncentrácií atazanaviru môže byť následkom zvýšeného žalúdočného pH, ak sa antacidá vrátane pufrovaných liekov podávajú s atazanavirom.	Atazanavir sa má podávať 2 hodiny pred alebo 1 hodinu po podaní antacid alebo pufrovaných liekov.
<b>ANTAGONISTY ALFA 1-ADRENORECEPTOROV</b>		
<b>Alfuzosín</b>	Možnosť zvýšených koncentrácií alfuzosínu, ktoré môžu viesť k hypotenzii. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a/alebo ritonaviro.	Súbežné podávanie alfuzosínu s atazanavirom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>ANTIKOAGULANCIA</b>		
<i>Priamo pôsobiace perorálne antikoagulanciá (DOACs, Direct-acting oral anticoagulants)</i>		
<b>Apixabán Rivaroxabán</b>	Možnosť zvýšených koncentrácií apixabánu a rivaroxabánu, ktoré môžu viesť k vyššiemu riziku krvácania. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 a P-gp atazanavirom/ritonaviro.  Ritonavir je silný inhibítor CYP3A4 aj P-gp.  Atazanavir je inhibítor CYP3A4. Možnosť inhibície P-gp atazanavirom nie je známa a nemožno ju vylúčiť.	Súbežné podávanie apixabánu alebo rivaroxabánu a atazanaviru s ritonaviro sa neodporúča.

<b>Lieky podľa terapeutick<sup>ej</sup> oblasti</b>	<b>Interakcie</b>	<b>Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania</b>
<b>Dabigatran</b>	<p>Možnosť zvýšených koncentrácií dabigatranu, ktoré môžu viesť k vyššiemu riziku krvácania. Mechanizmus interakcie je inhibícia P-gp.</p> <p>Ritonavir je silný inhibítor P-gp.</p> <p>Možnosť inhibície P-gp atazanavirom nie je známa a nemožno ju vylúčiť.</p>	Súbežné podávanie dabigatranu a atazanaviru s ritonavikom sa neodporúča.
<b>Edoxabán</b>	<p>Možnosť zvýšených koncentrácií edoxabánu, ktoré môžu viesť k vyššiemu riziku krvácania. Mechanizmus interakcie je inhibícia P-gp atazanavirom/ritonavikom.</p> <p>Ritonavir je silný inhibítor P-gp.</p> <p>Možnosť inhibície P-gp atazanavirom nie je známa a nemožno ju vylúčiť.</p>	<p>Ak sa edoxabán používa s atazanavirom, je potrebná opatrnosť.</p> <p>Pozrite si SmPC edoxabánu časti 4.2 a 4.5 ohľadom odporúčaní vhodného dávkovania edoxabánu pri súbežnom podávaní s inhibítormi P-gp.</p>
<i>Antagonisty vitamínu K</i>		
<b>Warfarín</b>	Súbežné podávanie s atazanavirom môže eventuálne zvýšiť alebo znížiť koncentrácie warfarínu.	Počas liečby atazanavirom, hlavne na začiatku liečby sa odporúča starostlivé sledovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (International Normalised Ratio, INR).
<b>ANTIPILEPTIKÁ</b>		
<b>Karbamazepín</b>	Atazanavir môžu zvýšiť plazmatické hladiny karbamazepínu v dôsledku inhibície CYP3A4. Z dôvodu indukčného účinku karbamazepínu nemožno vylúčiť zníženie expozície atazanaviru.	Karbamazepín sa má v kombinácii s atazanavirom používať s opatrnosťou. Ak je to potrebné, monitorujte sérové koncentrácie karbamazepínu a príslušne upravte dávku. Má sa vykonať dôsledné sledovanie virologickej odpovede pacienta.
<b>Fenytoín, fenobarbital</b>	<p>Ritonavir môže znížiť plazmatické hladiny fenytoínu a/alebo fenobarbitalu v dôsledku indukcie CYP2C9 a CYP2C19.</p> <p>Z dôvodu indukčného účinku fenytoínu/fenobarbitalu nemožno vylúčiť zníženie expozície atazanaviru.</p>	Fenobarbital a fenytoín sa majú v kombinácii s atazanavirom/ritonavikom používať s opatrnosťou. Ak sa atazanavir/ritonavir súbežne podávajú s fenytoínom alebo fenobarbitalom, môže byť potrebná úprava dávky fenytoínu alebo fenobarbitalu. Má sa vykonať dôsledné sledovanie virologickej odpovede pacienta.

Lieky podľa terapeutick <sup>ej</sup> oblasti	Interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<b>Lamotrigín</b>	Súbežné podávanie lamotrigínu a atazanaviru/ritonaviru môže znížiť plazmatické koncentrácie lamotrigínu v dôsledku indukcie UGT1A4.	Lamotrigín sa má v kombinácii s atazanavirom/ritonaviirom používať s opatrnosťou. Ak je to potrebné, monitorujte koncentrácie lamotrigínu a príslušne upravte dávku.
<b>ANTINEOPLASTIKÁ A IMUNOSUPRESÍVA</b>		
<i>Antineoplastiká</i>		
<b>Apalutamid</b>	Mechanizmus interakcie je indukcia CYP3A4 apalutamidom a inhibícia CYP3A4 atazanavirom/ritonaviirom.	Súbežné podávanie s atazanavirom (s ritonaviirom alebo bez neho) je kontraindikované v dôsledku potenciálneho zníženia plazmatických koncentrácií atazanaviru a ritonaviru s následnou stratou virologickej odpovede a možnou rezistenciou na triedu inhibítorov proteázy (pozri časť 4.3). Navyše, koncentrácie apalutamidu v sére sa môžu zvýšiť pri súbežnom podávaní s atazanavirom/ritonaviirom, čo môže viesť k potenciálnym závažným nežiaducim udalostiam vrátane záchvatov.

Lieky podľa terapeutickkej oblasti	Interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<b>Enkorafenib</b>	Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a/alebo ritonavirom.	Vyhnite sa súbežnému podávaniu enkorafenibu s atazanavirom (s ritonavirom alebo bez neho) v dôsledku potenciálneho zvýšenia plazmatických koncentrácií enkorafenibu a následnému riziku závažných nežiaducich udalostí, ako je predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.3). Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu enkorafenibu s atazanavirom (s ritonavirom alebo bez neho), upravte dávku enkorafenibu podľa odporúčaní pre súbežné podávanie so silnými a stredne silnými inhibítormi CYP3A4, ktoré nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku pre enkorafenib.
<b>Ivosidenib</b>	Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a/alebo ritonavirom.	Vyhnite sa súbežnému podávaniu ivosidenibu s atazanavirom (s ritonavirom alebo bez neho) v dôsledku potenciálneho zvýšenia plazmatických koncentrácií ivosidenibu a následnému riziku závažných nežiaducich udalostí, ako je predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.3). Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu ivosidenibu s atazanavirom (s ritonavirom alebo bez neho), upravte dávku ivosidenibu podľa odporúčaní pre súbežné podávanie so silnými a stredne silnými inhibítormi CYP3A4, ktoré nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku pre ivosidenib.

<b>Lieky podľa terapeutickkej oblasti</b>	<b>Interakcie</b>	<b>Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania</b>
<b>Irinotekán</b>	Atazanavir inhibuje UGT a môže interferovať s metabolizmom irinotekánu a tým viesť k zvýšeniu toxicity irinotekánu.	Ak sa atazanavir podáva súbežne s irinotekánom, pacienti majú byť starostlivo monitorovaní na nežiaduce udalosti súvisiace s irinotekánom.
<i>Imunosupresíva</i>		
<b>Cyklosporín Takrolimus Sirolimus</b>	Koncentrácie týchto imunosupresív môžu byť zvýšené, keď sa súbežne podávajú s atazanavirom vzhľadom na CYP3A4 inhibíciu.	Odporúča sa častejšie monitorovanie terapeutickkej koncentrácie týchto liekov, kým sa ustália plazmatické hladiny.
<b>KARDIOVASKULÁRNE LIEKY</b>		
<i>Antiarytmiká</i>		
<b>Amiodarón, systémový lidokain, chinidín</b>	Koncentrácie týchto antiarytmík môžu byť zvýšené, keď sa podávajú súbežne s atazanavirom. Mechanizmus interakcie amiodarónu alebo systémového lidokainu/atazanaviru je inhibícia CYP3A. Chinidín má úzky terapeutický rozsah a je kontraindikovaný vzhľadom na potenciálnu inhibíciu CYP3A atazanavirom.	Odporúča sa opatrnosť a monitorovanie terapeutických koncentrácií, ak je to možné. Súbežné použitie chinidínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<i>Blokátory kalciových kanálov</i>		
<b>Bepriidil</b>	Atazanavir sa nemá používať v kombinácii s liekmi, ktoré sú substrátmi pre CYP3A4 a majú úzky terapeutický index.	Súbežné podávanie s bepridilom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>Diltiazem 180 mg raz denne</b> (atazanavir 400 mg raz denne)	Diltiazem AUC: ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C <sub>max</sub> : ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C <sub>min</sub> : ↑142% (↑114% ↑173%)  Desacetyl-diltiazem AUC: ↑165% (↑145% ↑187%) Desacetyl-diltiazem C <sub>max</sub> : ↑172% (↑144% ↑203%) Desacetyl-diltiazem C <sub>min</sub> : ↑121% (↑102% ↑142%)  Nepozoroval sa významný účinok na koncentrácie atazanaviru. Pozoroval sa nárast maximálneho PR intervalu v porovnaní s podávaním samotného atazanaviru. Súbežné podávanie diltiazemu a atazanaviru/ritonaviru nebolo skúmané. Mechanizmus interakcie diltiazemu/atazanaviru je inhibícia CYP3A4.	Odporúča sa redukcia úvodnej dávky diltiazemu o 50 % s následnou titráciou podľa potreby a monitorovaním EKG.
<b>Verapamil</b>	Sérové koncentrácie verapamilu môžu byť atazanavirom zvýšené vzhľadom na inhibíciu CYP3A4.	Odporúča sa opatrnosť, ak sa verapamil podáva súbežne s atazanavirom.

Lieky podľa terapeutickkej oblasti	Interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<b>KORTIKOSTEROIDY</b>		
<p><b>Dexametazón a iné kortikosteroidy</b> (všetky cesty podávania)</p>	<p>Súbežné podávanie s dexametazónom alebo inými kortikosteroidmi, ktoré sú induktormi CYP3A, môže viesť k strate terapeutického účinku atazanaviru a rozvoju rezistencie na atazanavir a/alebo ritonavir. Majú sa zvážiť alternatívne kortikosteroidy.</p> <p>Mechanizmus interakcie je indukcia CYP3A4 dexametazónom a inhibícia CYP3A4 atazanavirom a/alebo ritonavrirom.</p>	<p>Súbežné podávanie s kortikosteroidmi (všetky cesty podávania) metabolizovanými CYP3A, osobitne pri dlhodobom užívaní, môže zvýšiť riziko rozvoja systémových účinkov kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie. Je potrebné zvážiť potenciálny prínos liečby v porovnaní s rizikom systémových účinkov kortikosteroidov.</p> <p>Pri súbežnom podávaní perkutánne podávaných kortikosteroidov citlivých na inhibíciu CYP3A si pozrite Súhrn charakteristických vlastností lieku daného kortikosteroidu ohľadom stavov alebo spôsobov užívania, ktoré zvyšujú jeho systémovú absorpciu.</p>

Lieky podľa terapeutickkej oblasti	Interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<p><b>Flutikazónpropionát intranazálne 50 µg 4-krát denne počas 7 dní</b> (ritonavir 100 mg kapsuly dvakrát denne)</p> <p>a</p> <p><b>inhalačné/nazálne kortikosteroidy</b></p>	<p>Plazmatické hladiny flutikazónpropionátu signifikantne vzrástli, zatiaľ čo hladiny vlastného kortizolu poklesli približne o 86 % (90 % interval spoľahlivosti 82 – 89%). Väčšie účinky sa dajú očakávať, keď je flutikazón inhalovaný. Systémové kortikosteroidové účinky vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie sa vyskytli u pacientov užívajúcich ritonavir, a ktorým sa inhalačne alebo intranazálne podával flutikazónpropionát; ktoré sa môžu vyskytnúť aj u iných kortikosteroidov metabolizovaných dráhou cytochrómu P450 3A, napr. budezonid. Účinky vysokej systémovej expozície flutikazónu na plazmatické hladiny ritonaviru ešte nie sú známe. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4.</p> <p>Očakáva sa, že súbežné používanie atazanaviru (s ritonavírom alebo bez neho) a iných inhalačných/nazálnych kortikosteroidov bude mať rovnaké účinky.</p>	<p>Súbežné podávanie atazanaviru/ritonaviru a týchto glukokortikoidov metabolizovaných CYP3A4 sa neodporúča, pokiaľ potenciálny prínos liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov (pozri časť 4.4). Je potrebné zvážiť redukciu dávky glukokortikoidu s dôkladným monitorovaním lokálnych a systémových účinkov alebo prejsť na glukokortikoid, ktorý nie je substrátom pre CYP3A4 (napr. beklometazón).</p> <p>Navyše, v prípade vysadenia glukokortikoidov sa môže počas dlhšej doby postupne znižovať dávka.</p> <p>Súbežné používanie inhalačných/nazálnych kortikosteroidov a atazanaviru (s ritonavírom alebo bez neho) môže zvýšiť koncentrácie inhalačných/nazálnych kortikosteroidov v plazme. Pri používaní buďte obozretní. Zvážte alternatívy k inhalačným/nazálnym kortikosteroidom, obzvlášť pri dlhodobom používaní.</p>



Lieky podľa terapeutick <sup>ej</sup> oblasti	Interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<b>EREKTILNÁ DYSFUNKCIA</b>		
<i>PDE5 inhibítory</i>		
<b>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</b>	Sildenafil, tadalafil a vardenafil sú metabolizované prostredníctvom CYP3A4. Súbežné podávanie s atazanavirom môže viesť k zvýšeným koncentráciám PDE5 inhibítora a k zvýšeniu nežiaducich udalostí súvisiacich s PDE5 vrátane hypotenzie, vizuálnych zmien a priapizmu. Mechanizmus tejto interakcie je inhibícia CYP3A4.	Pacienti majú byť upozornení na tieto možné nežiaduce účinky pri používaní PDE5 inhibítorov na erektilnú dysfunkciu s atazanavirom (pozri časť 4.4). Pozri tiež <b>PLÚCNU ARTÉRIOVÚ HYPERTENZIU</b> v tejto tabuľke pre viac informácií o súbežnom podávaní atazanaviru so sildenafilom.
<b>ANTAGONISTY RECEPTORA HORMÓNU UVOĽŇUJÚCEHO GONADOTROPÍN (gonadotropin-releasing hormone, GnRH)</b>		
<b>Elagolix</b>	Mechanizmus interakcie je očakávané zvýšenie expozície elagolixu za prítomnosti inhibície CYP3A4 atazanavirom a/alebo ritonavirovom.	Súbežné užívanie elagolixu v dávke 200 mg dvakrát denne s atazanavirom (s ritonavirovom alebo bez neho) dlhšie ako 1 mesiac neodporúča z dôvodu potenciálneho rizika nežiaducich udalostí, ako je strata kostného tkaniva a zvýšené hladiny transamináz v pečeni. Súbežné užívanie elagolixu v dávke 150 mg jedenkrát denne s atazanavirom (s ritonavirovom alebo bez neho) obmedzte na 6 mesiacov.
<b>INHIBÍTORE KINÁZY</b>		
<b>Fostamatinib</b>	Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a/alebo ritonavirovom.	Súbežné užívanie fostamatinibu s atazanavirom (s ritonavirovom alebo bez neho) môže zvýšiť plazmatické koncentrácie R406, aktívneho metabolitu fostamatinibu. Monitorujte výskyt toxicít v dôsledku expozície R406, ktoré vedú k nežiaducim udalostiam závislým od dávky, ako je hepatotoxicita a neutropénia. Môže byť potrebné zníženie dávky fostamatinibu.

Lieky podľa terapeutick <sup>ej</sup> oblasti	Interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<b>RASTLINNÉ PRÍPRAVKY</b>		
<b>Eubovník bodkovaný</b> ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Pri súbežnom použití ľubovníka bodkovaného s atazanavirom sa môže očakávať významná redukcia plazmatickej hladiny atazanaviru. Tento účinok môže byť výsledkom indukcie CYP3A4. Existuje riziko straty terapeutického účinku a vývoja rezistencie (pozri časť 4.3).	Súbežné podávanie atazanaviru s prípravkami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný je kontraindikované.
<b>HORMONÁLNE KONTRACEPTÍVA</b>		
<b>Etinylestradiol 25 µg + norgestimát</b> (atazanavir 300 mg raz denne s ritonavírom 100 mg raz denne)	Etinylestradiol AUC: ↓19% (↓25% ↓13%) Etinylestradiol C <sub>max</sub> : ↓16% (↓26% ↓5%) Etinylestradiol C <sub>min</sub> : ↓37% (↓45% ↓29%)  Norgestimát AUC: ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimát C <sub>max</sub> : ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimát C <sub>min</sub> : ↑102% (↑77% ↑131%)  Podávaním samotného atazanaviru sa koncentrácia etinylestradiolu zvýšila vďaka inhibícii UGT a CYP3A4 atazanavirom. Čistý účinok atazanaviru/ritonaviru je znížený hladinami etinylestradiolu kvôli indukčnému účinku ritonaviru.  Zvýšenie expozície progestínu môže viesť k súvisiacim vedľajším účinkom (napr. inzulínovej rezistencii, dyslipidémii, akné a škrvnosti), čo môže ovplyvniť compliance.	Ak sa perorálne kontraceptívum podáva s atazanavirom/ritonavírom, odporúča sa, aby perorálne kontraceptívum obsahovalo aspoň 30 µg etinylestradiolu, a aby pacientka presne dodržiavala dávkovací režim kontraceptíva. Súbežné podávanie atazanaviru/ritonaviru s inými hormonálnymi kontraceptívami alebo perorálnymi kontraceptívami, obsahujúcimi iné progestogény ako norgestimát, sa neskúmalo, a preto je potrebné sa mu vyhnúť. Odporúča sa alternatívna spoľahlivá metóda antikoncepcie.
<b>Etinylestradiol 35 µg + norgestimát</b> (atazanavir 400 mg raz denne)	Etinylestradiol AUC: ↑48% (↑31% ↑68%) Etinylestradiol C <sub>max</sub> : ↑15% (↓1% ↑32%) Etinylestradiol C <sub>min</sub> : ↑91% (↑57% ↑133%)  Noretindrón AUC: ↑110% (↑68% ↑162%) Noretindrón C <sub>max</sub> : ↑67% (↑42% ↑196%) Noretindrón C <sub>min</sub> : ↑262% (↑157% ↑409%)  Zvýšenie expozície progestínu môže viesť k súvisiacim nežiaducim účinkom (napr. inzulínová rezistencia, dyslipidémia, akné a špinenie), teda pravdepodobne ovplyvňuje compliance .	
<b>LIEKY UPRAVUJÚCE HLADINU LIPIDOV</b>		
<i>Inhibitory HMG-CoA reductázy</i>		
<b>Simvastatín</b>  <b>Lovastatín</b>	Metabolizmus simvastatínu a lovastatínu je vysoko závislý na CYP3A4 a súbežné podávanie s atazanavirom môže viesť k zvýšeniu ich koncentrácií.	Súbežné podávanie simvastatínu alebo lovastatínu s atazanavirom je kontraindikované z dôvodu zvýšeného rizika myopatie vrátane rabdomyolýzy (pozri časť 4.3).

<b>Lieky podľa terapeutick<sup>ej</sup> oblasti</b>	<b>Interakcie</b>	<b>Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania</b>
<b>Atorvastatín</b>	Riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy môže byť zvýšené aj atorvastatínom, ktorý sa tiež metabolizuje prostredníctvom CYP3A4.	Súbežné podávanie atorvastatínu s atazanavirom sa neodporúča. Ak sa použitie atorvastatínu považuje za striktné nevyhnutné, má sa podať najnižšia možná dávka atorvastatínu s dôkladným monitoringom bezpečnosti (pozri časť 4.4).
<b>Pravastatín Fluvastatín</b>	I napriek tomu, že sa to neskúmalo, existuje možnosť zvýšenia expozície pravastatínu alebo fluvastatínu, ak sa súbežne podávajú s inhibítormi proteázy. Pravastatín sa nemetabolizuje prostredníctvom CYP3A4. Fluvastatín sa čiastočne metabolizuje prostredníctvom CYP2C9.	Je potrebná opatrnosť.
<i>Iné látky upravujúce hladinu lipidov</i>		
<b>Lomitapid</b>	Lomitapid je z hľadiska metabolizmu veľmi závislý od CYP3A4 a súbežné podávanie s atazanavirom s ritonaviirom môže viesť k zvýšeným koncentráciám.	Súbežné podávanie lomitapidu a atazanaviru s ritonaviirom je kontraindikované z dôvodu možného rizika významne zvýšených hladín transamináz a hepatotoxicity (pozri časť 4.3).
<b>INHALAČNÉ BETA AGONISTY</b>		
<b>Salmeterol</b>	Súbežné podávanie atazanaviru môže viesť k zvýšeným koncentráciám salmeterolu a zvýšiť nežiaduce udalosti spojené so salmeterolom. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a/alebo ritonaviirom.	Súbežné podávanie salmeterolu s atazanavirom sa neodporúča (pozri časť 4.4).
<b>OPIOIDY</b>		
<b>Buprenorfin, raz denne, stabilná udržiavacia dávka</b> (atazanavir 300 mg raz denne s ritonaviirom 100 mg raz denne)	Buprenorfin AUC: ↑67% Buprenorfin C <sub>max</sub> : ↑37% Buprenorfin C <sub>min</sub> : ↑69%  Norbuprenorfin AUC: ↑105% Norbuprenorfin C <sub>max</sub> : ↑61% Norbuprenorfin C <sub>min</sub> : ↑101%  Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 a UGT1A1. Koncentrácie atazanaviru (ak sa podáva s ritonaviirom) neboli významne ovplyvnené.	Súbežné podávanie s atazanavirom a ritonaviirom si vyžaduje klinické sledovanie sedácie a kognitívnych účinkov. Môže sa zvažovať redukcia dávky buprenorfinu.
<b>Metadon, stabilná udržiavacia dávka</b> (atazanavir 400 mg raz denne)	Nepozoroval sa významný účinok na koncentrácie metadonu. Pokiaľ vezmeme do úvahy, že nízka dávka ritonaviru (100 mg dvakrát denne) nepreukázala významný účinok na koncentrácie metadonu, na základe týchto údajov sa neočakáva interakcia pri súbežnom podávaní metadonu s atazanavirom.	Nie je potrebná úprava dávkovania, ak sa metadon podáva súbežne s atazanavirom.

Lieky podľa terapeutickkej oblasti	Interakcie	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<b>PEŤCNA ARTERIÁLNA HYPERTENZIA</b>		
<i>PDE5 inhibítory</i>		
<b>Sildenafil</b>	Súbežné podávanie atazanaviru môže viesť k zvýšeným koncentráciám PDE5 inhibítora a zvýšiť nežiaduce udalosti spojené s PDE5 inhibítormi. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a/alebo ritonavirovom.	Nebola stanovená bezpečná a účinná dávka sildenafilu v kombinácii s atazanavirom, keď sa používa na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie. Použitie sildenafilu na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>SEDATÍVA</b>		
<i>Benzodiazepíny</i>		
<b>Midazolam</b> <b>Triazolam</b>	Midazolam a triazolam sú metabolizované vo veľkej miere prostredníctvom CYP3A4. Súbežné podávanie s atazanavirom môže zapríčiniť veľké zvýšenie koncentrácie týchto benzodiazepínov. Nevykonala sa žiadna lieková interakčná štúdia súbežného podávania atazanaviru s benzodiazepínmi. Na základe údajov pre iné inhibítory CYP3A4 sa očakáva významné zvýšenie plazmatických koncentrácií midazolamu, ak sa midazolam podáva perorálne. Údaje o súbežnom použití parenterálneho midazolamu s inými proteázovými inhibítormi naznačujú možné 3 – 4-násobné zvýšenie plazmatických hladín midazolamu.	Súbežné podávanie atazanaviru s triazolamom alebo perorálne podávaným midazolamom je kontraindikované (pozri časť 4.3), zatiaľ čo pri súbežnom používaní atazanaviru a parenterálneho midazolamu je potrebná opatrnosť. Atazanavir sa má súbežne podávať s parenterálnym midazolamom na jednotkách intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo podobných miestach, aby sa zabezpečilo dôsledné klinické monitorovanie a zodpovedajúca medicínska starostlivosť v prípade respiračnej depresie a/alebo prolongovanej sedácie. Je potrebné zvážiť úpravu dávkovania midazolamu, najmä ak sa podala viac ako jedna dávka midazolamu.

V prípade ukončenia liečby ritonavirovom z odporúčaného režimu na zosilnenie účinku atazanaviru (pozri časť 4.4)

Budú platiť rovnaké odporúčania interakcií liečiv s výnimkou:

- že sa súbežné podávanie neodporúča s tenofovirom, boceprevirom, karbamazepínom, fenytoínom, fenobarbitalom, inhibítormi protónovej pumpy a buprenorfínom.
- že sa súbežné podávanie s famotidínom neodporúča, ale ak sa vyžaduje, atazanavir bez ritonaviru sa má podať buď 2 hodiny po famotidíne alebo 12 hodín pred jeho podaním. Žiadna jednorazová dávka famotidínu nemá presiahnuť 20 mg, a celková denná dávka famotidínu nemá presiahnuť 40 mg.
- potrebné zohľadniť, že
  - súbežné podávanie apixabánu, dabigatranu alebo rivaroxabánu a atazanaviru bez ritonaviru môže ovplyvniť koncentrácie apixabánu, dabigatranu alebo rivaroxabánu

- súbežné podávanie vorikonazolu a atazanaviru bez ritonaviru môže ovplyvniť koncentrácie atazanaviru
- súbežné podávanie flutikazónu a atazanaviru bez ritonaviru môže zvýšiť koncentrácie flutikazónu v porovnaní so samostatne podaným flutikazónom
- ak sa podávajú perorálne kontraceptíva s atazanavirom bez ritonaviru, odporúča sa, aby perorálne kontraceptíva neobsahovali viac než 30 µg etinylestradiolu
- nevyžaduje sa žiadna úprava dávky lamotrigínu

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Priemerný počet údajov u gravidných žien (medzi 300-1 000 výsledkami gravidít) nepreukázal žiadnu malformačnú toxicitu atazanaviru. Štúdie na zvieratách nepreukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Užívanie Atazanaviru Viatris s ritonavírom sa môže zväziť počas gravidity len vtedy, ak predpokladaný prínos prevyšuje potenciálne riziko.

V klinickom skúšaní AI424-182 sa atazanavir/ritonavir (300/100 mg alebo 400/100 mg) podával v kombinácii so zidovudínom/lamivudínom 41 gravidným ženám v priebehu druhého alebo tretieho trimestra. U šiestich z 20 (30%) žien na atazanavire/ritonavire 300/100 mg a u 13 z 21 (62%) žien na atazanavire/ritonavire 400/100 mg sa vyskytla hyperbilirubinémia 3. až 4. stupňa. V klinickom skúšaní AI424-182 sa nepozorovali žiadne prípady laktátovej acidózy.

Štúdia hodnotila 40 detí, ktoré dostávali antiretrovírusovú profylaktickú liečbu (ktorá nezahŕňala atazanavir), a ktoré boli negatívne na HIV-1 DNA v čase pôrodu a/alebo počas prvých 6 mesiacov po pôrode. U troch z 20 detí (15%) narodených ženám liečeným atazanavirom/ritonavírom 300/100 mg a u štyroch z 20 detí (20%) narodených ženám liečeným atazanavirom/ritonavírom 400/100 mg sa vyskytol bilirubín 3.-4. stupňa. Neexistujú žiadne dôkazy o patologickej žltacke a šesť zo 40 detí v tejto štúdii dostávalo fototerapiu maximálne 4 dni. Nevyskytli sa žiadne hlásené prípady jadrového ikteru u novorodencov.

Pre odporúčania dávkovania pozri časť 4.2. a pre farmakokinetické údaje pozri časť 5.2.

Nie je známe, či podávanie Atazanaviru Viatris s ritonavírom matkám počas gravidity spôsobuje fyziologickú hyperbilirubinémiu a jadrový ikterus u novorodencov a dojčiat. V predpôrodnom období sa má zväziť dodatočné sledovanie.

#### Dojčenie

Atazanavir bol detekovaný v materskom mlieku. Aby sa zabránilo prenosu HIV na dojčatá, odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili.

#### Fertilita

V neklinických štúdiách fertility a skorého embryonálneho vývinu u potkanov atazanavir zmenil cyklus ruje bez účinku na párenie alebo fertilitu (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Pacienti majú byť informovaní, že počas liečby režimami, ktoré zahŕňajú atazanavir, boli hlásené závraty (pozri časť 4.8).

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

Profil bezpečnosti atazanaviru v kombinovanej terapii s inými antiretrovírusovými liekmi sa hodnotil klinickými štúdiami u 1 806 dospelých pacientov užívajúcich atazanavir v dávke 400 mg jedenkrát denne (1 151 pacientov, medián trvania 52 týždňov a maximum trvania 152 týždňov) alebo atazanavir 300 mg s ritonavírom 100 mg jedenkrát denne (655 pacientov, medián trvania 96 týždňov a maximum trvania 108 týždňov).

Nežiaduce reakcie boli konzistentné medzi pacientmi, ktorí užívali atazanavir 400 mg raz denne a pacientmi, ktorí užívali atazanavir 300 mg s ritonavírom 100 mg raz denne, okrem žltacky a zvýšenia hladín celkového bilirubínu, ktoré boli častejšie hlásené pri kombinovanom podávaní atazanaviru plus ritonaviru.

Medzi pacientmi, ktorí užívali atazanavir 400 mg raz denne alebo atazanavir 300 mg s ritonavírom 100 mg raz denne boli bez ohľadu na závažnosť najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami, u ktorých sa predpokladala aspoň minimálna súvislosť s režimom zahŕňajúcim atazanavir a jeden alebo viac NRTI: nauzea (20%), hnačka (10%) a žltacka (13%). Medzi pacientmi užívajúcimi atazanavir 300 mg s ritonavírom 100 mg bola frekvencia žltacky 19%. Vo väčšine prípadov sa výskyt žltacky pozoroval do niekoľkých dní až niekoľkých mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Počas sledovania po uvedení lieku na trh sa u pacientov infikovaných HIV liečených atazanavirom s ritonavírom alebo bez neho hlásilo chronické ochorenie obličiek. Veľká prospektívna observačná štúdia preukázala súvislosť medzi zvýšeným výskytom chronického ochorenia obličiek a kumulatívnou expozíciou režimu s obsahom atazanaviru/ritonaviru u pacientov infikovaných HIV s normálnou eGFR na začiatku liečby. Táto súvislosť sa pozorovala nezávisle do expozície tenofovir-disoproxilom. V priebehu trvania liečby má pretrvávajúť pravidelné sledovanie funkcie obličiek pacientov (pozri časť 4.4).

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Hodnotenie nežiaducich reakcií pri atazanavire je založené na údajoch o bezpečnosti z klinických skúšaní a postmarketingových skúsenostiach. Frekvencia je definovaná podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy imunitného systému:	menej časté: hypersenzitivita
Poruchy metabolizmu a výživy:	menej časté: zníženie hmotnosti, prírastok hmotnosti, anorexia, zvýšenie chuti do jedla
Psychické poruchy:	menej časté: depresia, dezorientácia, anxieta, insomnia, poruchy spánku, abnormálne sny
Poruchy nervového systému:	časté: bolesť hlavy menej časté: periférna neuropatia, synkopa, amnézia, závrat, spavosť, porucha chuti
Poruchy oka:	časté: ikterus očného bielka
Poruchy srdca a srdcovej činnosti:	menej časté: torsades de pointes <sup>a</sup> zriedkavé: predĺženie QT intervalu <sup>a</sup> , edém, palpitácie
Poruchy ciev:	menej časté: hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:	menej časté: dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu:	časté: vracanie, hnačka, abdominálna bolesť, nauzea, dyspepsia menej časté: pankreatitída, gastritída, abdominálna distenzia, aftózna stomatitída, flatulencia, suchosť v ústach

Poruchy pečene a žlčových ciest:	časté: žltáčka menej časté: hepatitída, cholelitiáza <sup>a</sup> , cholestáza <sup>a</sup> zriedkavé: hepatosplenomegália, cholecystitída <sup>a</sup>
Poruchy kože a podkožného tkaniva:	časté: vyrážka; menej časté: multiformný erytém <sup>a,b</sup> , toxické kožné výsevy <sup>a,b</sup> , lieková vyrážka s eozinofiliou a príznakmi systémového syndrómu (DRESS) <sup>a,b</sup> , angioedém <sup>a</sup> , urtikária, alopecia, pruritus zriedkavé: Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>a,b</sup> , vezikulobulózna vyrážka, ekzém, vazodilatácia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:	menej časté: svalová atrofia, bolesť kĺbov, myalgia; zriedkavé: myopatia
Poruchy obličiek a močových ciest:	menej časté: nefrolitiáza <sup>a</sup> , hematúria, proteinúria, polakiúria, intersticiálna nefritída, chronické ochorenie obličiek <sup>a</sup> ; zriedkavé: bolesť obličiek
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:	menej časté: gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:	časté: únava menej časté: bolesť na hrudníku, nevoľnosť, pyrexia, asténia zriedkavé: porucha chôdze

<sup>a</sup> Tieto nežiaduce reakcie boli identifikované počas postmarketingového sledovania, frekvencie však boli odhadnuté zo štatistického výpočtu založeného na celkovom počte pacientov vystavených atazanaviru v randomizovaných kontrolovaných a iných dostupných klinických skúšaních (n=2321).

<sup>b</sup> Pre viac informácií pozri popis vybraných nežiaducich reakcií.

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia kombinovanej antiretrovirusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli tiež zaznamenané autoimúnne poruchy (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovirusovej terapie (CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

#### *Metabolické parametre*

Počas antiretrovirusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

#### *Vyrážka a súvisiace syndrómy*

Vyrážky sú zvyčajne mierne až stredne ťažké makulopapulárne kožné výsevy, ktoré sa objavia počas prvých 3 týždňov od začiatku liečby atazanavirom.

Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), multiformný erytém, toxické kožné výsevy a lieková vyrážka s eozinofiliou a príznakmi systémového syndrómu (DRESS) boli hlásené u pacientov užívajúcich atazanavir (pozri časť 4.4).

#### *Laboratórne abnormality*

Najčastejšie hlásenou laboratórnou abnormalitou u pacientov s režimom zahŕňajúcim atazanavir a jeden alebo viac NRTI bol zvýšený celkový bilirubín vo forme predovšetkým ako nepriamy [nekonjugovaný] bilirubín (87% stupňa 1, 2, 3 alebo 4). Zvýšenie celkového bilirubínu stupňa 3 alebo 4 bolo zaznamenané u 37% (6% stupňa 4). Medzi už liečenými pacientmi atazanavirom 300 mg raz denne s ritonavírom 100 mg raz denne bol výskyt zvýšenia celkového bilirubínu stupňa 3-4 s mediánom trvania 95 týždňov 53%. Medzi pacientmi bez predchádzajúcej liečby sa podával atazanavir 300 mg raz denne s ritonavírom v dávke 100 mg raz denne s mediánom trvania 96 týždňov, 48% malo zvýšenie celkového bilirubínu stupňa 3-4 (pozri časť 4.4).

Medzi iné významné klinické laboratórne abnormality (stupňa 3 alebo 4) hlásené u  $\geq 2\%$  pacientov s režimom zahŕňajúcim atazanavir a jeden alebo viac NRTI patria: zvýšenie hladín kreatínkinázy (7%), alanínaminotransferázy/sérovej glutamylpyruváttransaminázy (ALT/SGPT) (5%), nízka hladina neutrofilov (5%), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy/sérovej glutamylloxalacetáttransaminázy (AST/SGOT) (3%) a zvýšená hladina lipázy (3%).

U dvoch percent pacientov liečených atazanavirom došlo k súčasnému zvýšeniu ALT/AST stupňa 3-4 a zvýšeniu celkového bilirubínu stupňa 3-4.

#### Pediatrická populácia

V klinickej štúdií AI424-020 s pediatrickými pacientmi vo veku od 3 mesiacov do 18 rokov, ktorí dostali buď liekovú formu perorálny prášok alebo kapsuly bola priemerná doba trvania liečby atazanavirom 115 týždňov. Bezpečnostný profil v tejto štúdií bol celkovo porovnateľný s tým, ktorý sa pozoroval u dospelých. U pediatrických pacientov bola hlásená asymptomatická átrioventrikulárna blokáda prvého stupňa (23%) a druhého stupňa (1%). Najčastejšie hlásenou laboratórnou abnormalitou u pediatrických pacientov užívajúcich atazanavir bolo zvýšenie celkového bilirubínu ( $\geq 2,6$ -krát ULN, stupeň 3-4), ktoré sa vyskytlo u 45% pacientov.

V klinických štúdiách AI424-397 a AI424-451 s pediatrickými pacientmi vo veku od 3 mesiacov do 11 rokov, bola priemerná doba trvania liečby atazanavirom perorálnym práškom 80 týždňov. Nehlásili sa žiadne úmrtia. Bezpečnostný profil v týchto štúdiách bol celkovo porovnateľný s tým, ktorý sa pozoroval v predchádzajúcich pediatrických štúdiách a v štúdiách s dospelými. Najčastejšie hlásenými laboratórnymi abnormalitami u pediatrických pacientov užívajúcich atazanavir perorálny prášok bolo zvýšenie celkového bilirubínu ( $\geq 2,6$ -násobok ULN, 3.-4. stupňa; 16%) a zvýšená amyláza (3.-4. stupňa; 33%), vo všeobecnosti nepankreatického pôvodu. V týchto štúdiách sa zvýšenie hladín ALT hlásilo častejšie u pediatrických pacientov ako u dospelých.

#### Iné osobitné populácie

##### *Pacienti súčasne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C*

Medzi 1 151 pacientmi liečenými atazanavirom v dávke 400 mg raz denne bolo 177 pacientov súčasne infikovaných chronickou hepatitídou B alebo C a medzi 655 pacientmi užívajúcimi atazanavir 300 mg raz denne s ritonavírom 100 mg raz denne bolo 97 pacientov infikovaných chronickou hepatitídou B alebo C. U týchto infikovaných pacientov bola vyššia pravdepodobnosť zvýšenia hladiny pečeňových transamináz oproti normálu ako u pacientov bez chronickej vírusovej hepatitídy. Nepozorovali sa rozdiely vo frekvencii zvýšenia bilirubínu medzi týmito pacientmi a pacientmi bez vírusovej hepatitídy. Frekvencia liečbou vyvolanej hepatitídy alebo zvýšenia transaminázy u pacientov súčasne infikovaných týmito vírusmi bola porovnateľná pri použití atazanaviru a s ním porovnateľnými režimami (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

## **4.9 Predávkovanie**

Skúsenosti s akútnym predávkovaním atazanavirom sú obmedzené. Jednorazové dávky do 1 200 mg u zdravých dobrovoľníkov sa ukázali bez symptomaticky neočakávaných účinkov. Pri vysokých dávkach, ktoré vedú k vysokej expozícii, sa môže pozorovať žltáčka súvisiaca s nepriamou (nekonjugovanou) hyperbilirubinémiou (bez pridružených zmien funkčných pečeňových testov) alebo s predĺžením PR intervalu (pozri časti 4.4 a 4.8).



Liečba predávkovania atazanavirom pozostáva zo všeobecných podporných opatrení vrátane sledovania vitálnych funkcií a elektrokardiogramu (EKG) a pozorovania klinického stavu pacienta. Ak je to indikované, je potrebné dosiahnuť vylúčenie neabsorbovaného atazanaviru vracaním alebo výplachom žalúdka. Odstránenie neabsorbovaného lieku môže urýchliť aj podanie aktívneho uhlia. Neexistuje špecifické antidotum pri predávkovaní atazanavirom. Pretože sa atazanavir významne metabolizuje v pečeni a vo vysokej miere sa viaže na väzbové proteíny, je nepravdepodobné, že sa vo veľkom rozsahu vylúči dialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, inhibítory proteázy, ATC kód: J05AE08

#### Mechanizmus účinku

Atazanavir je azapeptidový inhibítor HIV-1 proteázy (PI). Látka selektívne inhibuje vírusovo-špecifické štiepenie vírusových proteínov Gag-Pol v bunkách infikovaných vírusmi HIV-1, čím bráni tvorbe zrelých viriónov a infikovaniu ďalších buniek.

#### Antivírusová aktivita *in vitro*

Atazanavir vykazuje anti-HIV-1 (vrátane všetkých testovaných vzoriek) a anti-HIV-2 aktivitu v bunkovej kultúre.

#### **Rezistencia**

##### *Aniretrovírusová terapia u dospelých pacientov bez predchádzajúcej liečby*

V klinických štúdiách pacientov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej terapie liečených atazanavirom bez potencovania jeho účinku, je substitúcia I50L, niekedy v kombinácii s A71V zmenou, signálnou rezistentnou substitúciou atazanaviru. Stupeň rezistencie na atazanavir sa pohyboval v rozmedzí od 3,5- do 29-násobku bez existencie fenotypovej skríženej rezistencie na ostatné PI. V klinických štúdiách pacientov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej terapie liečených atazanavirom s potencovaním jeho účinku, substitúcia I50L nebola zaznamenaná u žiadneho pacienta bez základných substitúcií PI. N88S substitúcia sa zriedkavo vyskytla u pacientov s virologickým zlyhaním vyvolaným atazanavirom (s alebo bez ritonaviru). Zatiaľ čo môže prispievať k zníženiu vnímavosti na atazanavir, ak sa vyskytne s inou proteázovou substitúciou, v klinických štúdiách N88S nevedie vždy k fenotypovej rezistencii na atazanavir alebo trvalému vplyvu na klinickú účinnosť.

<b>Tabuľka 3: De novo substitúcie u pacientov bez predchádzajúcej terapie nereagujúcich na terapiu atazanavirom + ritonavírom (štúdia 138, 96 týždňov)</b>	
<b>Frekvencia</b>	<b>de novo PI substitúcia (n=26)<sup>a</sup></b>
> 20%	žiadna
10-20%	žiadna

<sup>a</sup> Počet pacientov s genotypmi klasifikovaný ako virologické zlyhanie (HIV RNA  $\geq$  400 kópií/ml).

M184I/V substitúcia sa vyskytla u 5/26 pacientov s atazanavirom/ritonavírom a 7/26 pacientov s lopinavirom/ritonavírom vyvolaná virologickým zlyhaním.

##### *Antiretrovírusová terapia dospelých pacientov s predchádzajúcou liečbou*

Medzi 100 izolátmi získanými u pacientov zo štúdií 009, 043 a 045 po predchádzajúcej antiretrovírusovej terapii označených ako virologické zlyhanie počas terapie atazanavirom, atazanavirom + ritonavírom alebo atazanavirom + sachinavirom bol zistený rozvoj rezistencie na atazanavir. Zo 60 izolátov od pacientov liečených buď atazanavirom alebo atazanavirom + ritonavírom sa u 18 (30%) objavil I50L fenotyp predtým zaznamenaný u pacientov bez predchádzajúcej liečby.

<b>Tabuľka 4: De novo substitúcie u liečených pacientov nereagujúcich na terapiu atazanavirom + ritonavirovom (štúdia 045, 48 týždňov)</b>	
<b>Frekvencia</b>	<b>de novo PI substitúcia (n=35)<sup>a,b</sup></b>
> 20%	M36, M46, I54, A71, V82
10-20%	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

<sup>a</sup> Počet pacientov s genotypmi klasifikovaný ako virologické zlyhanie (HIV RNA  $\geq$  400 kópií/ml).

<sup>b</sup> Desiat pacientov zaznamenalo základnú fenotypovú rezistenciu na atazanavir + ritonavir (zmena násobku [ZN] > 5,2). FC vnímavosť v bunkovej kultúre vo vzťahu k štandardnému typu bola skúmaná pomocou PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, Kalifornia, USA).

Žiadna z de novo substitúcií (pozri tabuľku 4) nie je špecifická voči atazanaviru a nebol zaznamenaný opätovný vznik dosiahnutej rezistencie na atazanavir + ritonavir u pacientov liečených v štúdiu 045.

K rezistencii u pacientov po predchádzajúcej antiretrovirusovej terapii dochádza hlavne akumuláciou hlavnej a vedľajšej rezistencie už opísanými substitúciami, ktoré spôsobujú rezistenciu na inhibitory proteáz.

### Klinické výsledky

#### *Dospelí pacienti bez predchádzajúcej antiretrovirusovej terapie*

Štúdia 138 je medzinárodná, randomizovaná, otvorená, multicentrická, prospektívna štúdia s pacientmi bez predchádzajúcej liečby porovnávajúca atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg raz denne) s lopinavirom/ritonavirovom (400 mg/100 mg dvakrát denne), každá v kombinácii s fixnou dávkou tenofoviru/emtricitabinu (300 mg/200 mg tablety jedenkrát denne). Rameno atazanaviru/ritonaviru malo podobnú (nie nižšiu) antiretrovirusovú účinnosť porovnateľnú s ramenom lopinavir/ritonavir, ako je odhadnuté pomerom pacientov s HIV RNA < 50 kópií/ml v týždni 48 (Tabuľka 5).

Analýza údajov počas 96 týždňov liečby preukázala pretrvávanie antivírusovej aktivity (Tabuľka 5).

**Tabuľka 5: Výsledky účinnosti v štúdiu 138<sup>a</sup>**

<b>Parameter</b>	<b>Atazanavir/ritonavir<sup>b</sup> (300 mg/100 mg raz denne) n=440</b>		<b>Lopinavir/ritonavir<sup>c</sup> (400 mg/100 mg dvakrát denne) n=443</b>	
	<b>Týždeň 48</b>	<b>Týždeň 96</b>	<b>Týždeň 48</b>	<b>Týždeň 96</b>
<b>HIV RNA &lt; 50 kópií/ml, %</b>				
Všetci pacienti <sup>d</sup>	78	74	76	68
Odhadovaný rozdiel [95% IS] <sup>d</sup>	Týždeň 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Týždeň 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Analýza podľa protokolu <sup>e</sup>	86 (n=392 <sup>f</sup> )	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Odhadovaný rozdiel <sup>e</sup> [95% IS]	Týždeň 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Týždeň 96: 2,2% [-2,3 %, 6,7%]			
<b>HIV RNA &lt; 50 kópií/ml, % na základe východiskových vlastností<sup>d</sup></b>				
HIV RNA < 100 000 kópií/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
$\geq$ 100 000 kópií/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
CD4 počet < 50 buniek/mm <sup>3</sup>	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 až < 100 buniek/mm <sup>3</sup>	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 až < 200 buniek/mm <sup>3</sup>	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
$\geq$ 200 buniek/mm <sup>3</sup>	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
<b>Priemerná zmena počiatočného počtu HIV RNA, log<sub>10</sub> kópií/ml</b>				
Všetci pacienti	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)

Parameter	Atazanavir/ritonavir <sup>b</sup> (300 mg/100 mg raz denne) n=440		Lopinavir/ritonavir <sup>c</sup> (400 mg/100 mg dvakrát denne) n=443	
	Týždeň 48	Týždeň 96	Týždeň 48	Týždeň 96
<b>Priemerná zmena počiatocného počtu CD4, bunky/mm<sup>3</sup></b>				
Všetci pacienti	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
Priemerná zmena počiatocného počtu CD4, bunky/mm <sup>3</sup> na základe počiatocných vlastností				
HIV RNA				
< 100 000 kópií/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥ 100 000 kópií/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

<sup>a</sup> Priemerný počiatocný počet buniek CD4 bol 214 buniek/mm<sup>3</sup> (rozsah 2 až 810 buniek/mm<sup>3</sup>)

a priemerná počiatocná plazmatická hladina HIV-1 RNA bola 4,94 log<sub>10</sub> kópií/ml (rozsah 2,6 až 5,88 log<sub>10</sub> kópií/ml).

<sup>b</sup> Atazanavir/RTV s tenofovir-dizoproxilfumarátom/emtricitabínom (fixná dávka 300 mg/200 mg tablety raz denne).

<sup>c</sup> Lopinavir/RTV s tenofovir-dizoproxilfumarátom/emtricitabínom (fixná dávka 300 mg/200 mg tablety raz denne).

<sup>d</sup> Intent-to-treat analýza s chýbajúcimi hodnotami považovanými ako zlyhanie.

<sup>e</sup> Analýza podľa protokolu: Okrem pacientov, ktorí prerušili liečbu a ktorí vykazovali vážnu odchýlku od protokolu.

<sup>f</sup> Hodnotený počet pacientov.

*Údaje o ukončení liečby ritonavírom z režimu na zosilnenie účinku atazanaviru (pozri tiež časť 4.4)*

#### *Štúdia 136 (INDUMA)*

V otvorenej, randomizovanej, komparatívnej štúdií, v ktorej nasledovala po 26. až 30. týždni indukčnej fázy s atazanavirom 300 mg + ritonavírom 100 mg jedenkrát denne a dvoma NRTI udržiavacia fáza s atazanavirom 400 mg bez zosilneného účinku jedenkrát denne a dvoma NRTI, ktoré sa podávali počas 48-týždňov (n=87), malo podobnú antivírusovú účinnosť v porovnaní s atazanavirom + ritonavírom a dvoma NRTI (n=85) u jedincov infikovaných HIV s úplnou supresiou replikácie HIV podľa hodnotenia pomocou podielu jedincov s HIV RNA < 50 kópiami/ml: 78% jedincov s atazanavirom bez zosilneného účinku a dvoma NRTI v porovnaní so 75% s atazanavirom + ritonavírom a dvoma NRTI.

Jedenásť jedincov (13%) v skupine s atazanavirom bez zosilneného účinku a 6 (7%) v skupine s atazanavirom + ritonavírom malo virologický rebound. Štyria jedinci v skupine s atazanavirom bez zosilneného účinku a 2 v skupine s atazanavirom + ritonavírom mali HIV RNA > 500 kópií/ml počas udržiavacej fázy. Žiadny jedinec v ani jednej skupine nevykazoval objavenie sa rezistencie na inhibitor proteázy. Substitúcia M184V v reverznej transkriptáze, ktorá vykazuje rezistenciu na lamivudín a emtricitabín, sa detekovala u 2 jedincov s atazanavirom bez zosilneného účinku a 1 jedinca v skupine s atazanavirom + ritonavírom.

V skupine s atazanavirom bez zosilneného účinku bolo niekoľko ukončení liečby (1 verzus 4 jedinci v skupine s atazanavirom + ritonavírom). V skupine s atazanavirom bez zosilneného účinku bolo v porovnaní so skupinou s atazanavirom + ritonavírom menej hyperbilirubinémie a žltacky (18 a 28 jedincov, v uvedenom poradí).

#### *Dospelí pacienti s predchádzajúcou antiretrovírusovou terapiou*

*Štúdia 045* je randomizovaná, multicentrická štúdia porovnávajúca atazanavir/ritonavir (300/100 mg raz denne) voči atazanaviru/sachinaviru (400 mg/1 200 mg raz denne) a voči lopinaviru + ritonavírom (kombinácia fixných dávok 400/100 mg dvakrát denne), každá v kombinácii s tenofovir-dizoproxilfumarátom (pozri časti 4.5 a 4.8) a jedným NRTI, u pacientov s virologickým zlyhaním pri dvoch alebo viacerých predchádzajúcich režimoch obsahujúcich najmenej jeden PI, NRTI a NNRTI. U randomizovaných pacientov predstavoval priemerný čas predchádzajúcej antiretrovírusovej expozície 138 týždňov pre PI, 281 týždňov pre NRTI a 85 týždňov pre NNRTI. Na začiatku 34% pacientov užívalo PI a 60% užívalo NNRTI. Pätnásť zo 120 (13%) pacientov v liečebnom ramene

atazanavir + ritonavir a 17 zo 123 (14%) pacientov v ramene lopinavir + ritonavir malo štyri alebo viac PI substitúcií L10, M46, I54, V82, I84 a L90. U tridsaťdva percent pacientov v štúdiu bol zistený vírusový kmeň s menej než dvoma substitúciami NRTI.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol časový rozdiel v zmenách oproti východiskovým hodnotám HIV RNA počas 48 týždňov (Tabuľka 6).

**Tabuľka 6: Výsledky účinnosti v týždni 48<sup>a</sup> a 96 (štúdia 045)**

Parameter	ATV/RTV <sup>b</sup> (300 mg/100 mg raz denne) n=120		LPV/RTV <sup>c</sup> (400 mg/100 mg dvakrát denne) n=123		Časovo priemerný rozdiel ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% IS <sup>d</sup> ]	
	Týždeň 48	Týždeň 96	Týždeň 48	Týždeň 96	Týždeň 48	Týždeň 96
<b>Priemerná zmena východiskového počtu HIV RNA, log<sub>10</sub> kópií/ml</b>						
Všetci pacienti	-1,93 (n=90 <sup>e</sup> )	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
<b>HIV RNA &lt; 50 kópií/ml, %<sup>f</sup> (respondent/vyhodnotenie)</b>						
Všetci pacienti	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
<b>HIV RNA &lt; 50 kópií/ml podľa počiatočných PI substitúcií<sup>g</sup> % (respondent/vyhodnotenie)</b>						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
<b>Priemerná zmena počiatočného počtu CD4, bunky/mm<sup>3</sup></b>						
Všetci pacienti	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

<sup>a</sup> Priemerný počiatočný počet CD4 buniek bol 337 buniek/mm<sup>3</sup> (rozpätie: 14 až 1 543 buniek/mm<sup>3</sup>) a priemerná počiatočná plazmatická hladina HIV-1 RNA bola 4,4 log<sub>10</sub> kópií/ml (rozpätie: 2,6 až 5,88 log<sub>10</sub> kópií/ml).

<sup>b</sup> ATV/RTV s tenofovir-dizoproxilfumarátom/emtricitabínom (fixná dávka 300 mg/200 mg tablety raz denne).

<sup>c</sup> LPV/RTV s tenofovir-dizoproxilfumarátom/emtricitabínom (fixná dávka 300 mg/200 mg tablety raz denne).

<sup>d</sup> Interval spoľahlivosti.

<sup>e</sup> Počet hodnotených pacientov.

<sup>f</sup> Intent-to-treat analýza s chýbajúcimi hodnotami považovanými ako zlyhanie. Respondenti na LPV/RTV, ktorí dokončili liečbu pred 96. týždňom, sú vylúčení z analýzy 96. týždňa. Počet pacientov s HIV RNA < 400 kópií/ml bol v 48. týždni 53 % a v 96. týždni 43 % pre ATV/RTV a v 48. týždni 54 % a v 96. týždni 46 % pre LPV/RTV.

<sup>g</sup> Selektívne substitúcie zahŕňajú akúkoľvek zmenu v polohe L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84 a L90 (0-2, 3, 4 alebo viac) na začiatku.

NA = neaplikovateľné.

Počas 48 týždňov terapie boli priemerné zmeny hladín HIV RNA v porovnaní s počiatočnými hodnotami pre atazanavir + ritonavir a pre lopinavir + ritonavir podobné (neinferiórne). Zhodné výsledky boli získané počas predošlého sledovania použitou metódou analýzy (priemerný časový rozdiel 0,11, 97,5% interval spoľahlivosti, [-0,15, 0,36]). Podľa analýzy „as-treated“ (liečených pacientov), vylučujúcou chýbajúce hodnoty, bol podiel pacientov s HIV RNA < 400 kópií/ml (< 50 kópií/ml) v ramene atazanavir + ritonavir 55% (40%) a v ramene lopinavir + ritonavir 56% (46%).

Počas 96 týždňov liečby, priemerné zmeny HIV RNA oproti východiskovej hodnote pre atazanavir + ritonavir a lopinavir + ritonavir splnili kritériá neinferiority založené na pozorovaných prípadoch. Zhodné výsledky sa získali počas predošlého sledovania s použitím rovnakej metódy analýzy. Analýzou "as treated" (liečených pacientov), vylučujúcou chýbajúce hodnoty, podiel pacientov s HIV RNA < 400 kópií/ml (< 50 kópií/ml) pre atazanavir + ritonavir bol 84% (72%) a pre lopinavir + ritonavir 82% (72%). Je dôležité poznamenať, že počas 96-týždňovej analýzy zostalo v štúdiu celkovo 48% pacientov.

Atazanavir + sachinavir sa ukázal menej účinný ako lopinavir + ritonavir.

### Pediatrická populácia

Zhodnotenie farmakokinetiky, bezpečnosti, tolerability a účinnosti atazanaviru je založené na údajoch z otvorenej multicentrickej klinickej štúdie AI424-020 vykonanej na pacientoch vo veku od 3 mesiacov do 21 rokov. Celkovo v tejto štúdii 182 pediatrických pacientov (81 bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby a 101 s predchádzajúcou antiretrovírusovou liečbou) užívali atazanavir jedenkrát denne (kapsuly alebo práškovú formu) s alebo bez ritonaviru v kombinácii s dvomi NRTI.

Klinické údaje získané z tejto štúdie sú nedostatočné na to, aby podporili používanie atazanaviru (s alebo bez ritonaviru) u detí mladších ako 6 rokov.

Údaje o účinnosti, ktoré boli pozorované u 41 pediatrických pacientov od 6 rokov do menej ako 18 rokov, ktorí užívali atazanavir kapsuly s ritonavírom, sú uvedené v tabuľke 7. U pediatrických pacientov bez predchádzajúcej liečby bol priemerný počiatkový počet buniek CD4 344 buniek/mm<sup>3</sup> (rozpätie: 2 až 800 buniek/mm<sup>3</sup>) a priemerná počiatková plazmatická hladina HIV 1 RNA bola 4,67 log<sub>10</sub> kópií/ml (rozpätie: 3,70 až 5,00 log<sub>10</sub> kópií/ml). U pediatrických pacientov s predchádzajúcou liečbou bol priemerný počiatkový počet buniek CD4 522 buniek/mm<sup>3</sup> (rozpätie: 100 až 1 157 buniek/mm<sup>3</sup>) a priemerná počiatková plazmatická hladina HIV 1 RNA bola 4,09 log<sub>10</sub> kópií/ml (rozpätie: 3,28 až 5,00 log<sub>10</sub> kópií/ml).

**Tabuľka 7: Výsledky účinnosti (pediatrickí pacienti vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov veku) v 48. týždni (štúdia AI424-020)**

Parameter	Pacienti bez predchádzajúcej liečby kapsulami atazanaviru /ritonaviru (300 mg/100 mg jedenkrát denne) n=16	Pacienti s predchádzajúcou liečbou kapsulami atazanaviru/ritonaviru (300 mg/100 mg jedenkrát denne) n=25
<b>HIV RNA &lt; 50 kópií/ml, %<sup>a</sup></b>		
Všetci pacienti	81 (13/16)	24 (6/25)
<b>HIV RNA &lt; 400 kópií/ml, %<sup>a</sup></b>		
Všetci pacienti	88 (14/16)	32 (8/25)
<b>Priemerná zmena počiatkového počtu CD4, bunky/mm<sup>3</sup></b>		
Všetci pacienti	293 (n=14 <sup>b</sup> )	229 (n=14 <sup>b</sup> )
<b>HIV RNA &lt; 50 kópií/ml podľa počiatkových PI substitúcií, %<sup>c</sup> (respondenti/vyhodnotení<sup>d</sup>)</b>		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

<sup>a</sup> Intent-to-treat analýza s chýbajúcimi hodnotami považovanými ako zlyhanie.

<sup>b</sup> Počet hodnotených pacientov.

<sup>c</sup> PI významné: L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; PI nevýznamné: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

<sup>d</sup> Zahŕňa pacientov s počiatkovými údajmi o rezistencii.

NA = neaplikovateľné.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti atazanaviru sa hodnotili u zdravých dospelých dobrovoľníkov a HIV-infikovaných pacientov; medzi oboma skupinami sa pozorovali signifikantné rozdiely.

Farmakokinetika atazanaviru vykazovala nelineárnu dispozíciu.

## Absorpcia

U HIV infikovaných pacientov (n=33, kombinované štúdie) viedli opakované dávky atazanaviru 300 mg raz denne s ritonavírom v dávke 100 mg raz denne v kombinácii s jedlom ku geometrickému priemeru (CV%) pre atazanavir,  $C_{max}$  4 466 (42%) ng/ml s časom pre  $C_{max}$  približne 2,5 hodiny. Geometrický priemer (CV%) pre atazanavir  $C_{min}$  a AUC bol 654 (76%) ng/ml a 44 185 (51%) ng•h/ml.

U pacientov infikovaných HIV (n=13) viedlo opakované podávanie atazanaviru 400 mg (bez ritonavíru) jedenkrát denne s jedlom ku geometrickému priemeru (CV%)  $C_{max}$  atazanavíru 2 298 (71) ng/ml, s časom dosiahnutia  $C_{max}$  približne 2,0 hodiny. Geometrický priemer (CV%)  $C_{min}$  atazanavíru bol 120 (109) ng/ml a AUC 14 874 (91) ng•h/ml.

### *Vplyv jedla*

Súbežné podávanie atazanaviru a ritonavíru s jedlom optimalizuje biologickú dostupnosť atazanavíru. Súbežné podávanie jednotlivej dávky 300 mg atazanavíru a 100 mg ritonavíru s ľahkým jedlom viedlo k 33% zvýšeniu AUC a 40% zvýšeniu  $C_{max}$  a 24-hodinovej koncentrácie atazanavíru v pomere k stavu nalačno. Súbežné podávanie s jedlom s vysokým obsahom tuku neovplyvnilo AUC atazanavíru v pomere k podmienkam nalačno a  $C_{max}$  bol v medziach 11% hodnôt nalačno. 24-hodinová koncentrácia po jedle s vysokým obsahom tukov bola zvýšená priemerne o 33% vzhľadom na oneskorenú absorpciu; medián  $T_{max}$  bol zvýšený z 2,0 na 5,0 hodín. Podávanie atazanavíru s ritonavírom a s ľahkým jedlom alebo jedlom s vysokým obsahom tukov znížilo koeficient zmeny AUC a  $C_{max}$  približne o 25% v porovnaní so stavom nalačno. Aby sa zlepšila biologická dostupnosť a minimalizovala variabilita, atazanavir sa má užívať s jedlom.

## Distribúcia

Atazanavir sa viaže asi z 86% na ľudské sérové proteíny v rozsahu koncentrácie 100 až 10 000 ng/ml. Na kyslý  $\alpha$ -1-glykoproteín (AAG) a albumín sa atazanavir viaže v podobnom rozsahu (89% a 86% pri 1 000 ng/ml). V štúdií s viacnásobnými dávkami u HIV-infikovaných pacientov liečených dávkami atazanavíru 400 mg raz denne v kombinácii s ľahkým jedlom počas 12 týždňov bol atazanavir zistený v cerebrospinálnej tekutine a sperme.

## Biotransformácia

Štúdie u ľudí a *in vitro* štúdie využívajúce ľudské pečňové mikrozómy preukázali, že atazanavir sa metabolizuje hlavne izoenzýmom CYP3A4 na oxidačné metabolity. Metabolity sa potom vylučujú do žlče buď ako voľné, alebo ako glukuronidové metabolity. Ďalšie menej významné metabolické cesty pozostávajú z N-dealkylácie a hydrolyzy. Boli charakterizované dva vedľajšie metabolity atazanavíru v plazme. Žiaden z metabolitov nevykazoval *in vitro* antivírusovú aktivitu.

## Eliminácia

Po podaní jednorazovej 400 mg dávky  $^{14}C$ -atazanavíru sa v stolici a moči zistilo 79% a 13% z celkovej rádioaktivity. Približne 20% a 7% podanej dávky predstavovalo nezmenené liečivo v stolici a v moči. Priemerné vylučovanie nezmeneného liečiva močom predstavovalo 7% po 2-týždňovom podávaní 800 mg raz denne. U dospelých HIV-infikovaných pacientov (n=33, kombinované štúdie) bol priemerný polčas v rozsahu dávkovacieho intervalu pre atazanavir 12 hodín v rovnovážnom stave po dávke 300 mg denne s ritonavírom 100 mg denne s ľahkým jedlom.

## Osobitné skupiny pacientov

### *Porucha funkcie obličiek*

Renálne vylučovanie nezmeneného atazanavíru zdravými jedincami predstavovalo približne 7% podanej dávky. Nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje dostupné pre atazanavir s ritonavírom u pacientov s obličkovou insuficienciou. Atazanavir (bez ritonavíru) bol skúmaný u dospelých pacientov s ťažkým poškodením obličiek (n=20), vrátane hemodialyzovaných pacientov, pri

viacnásobných dávkach 400 mg raz denne. Hoci sa v tejto štúdií vyskytli určité obmedzenia (t.j. ohraničenie liekových koncentrácií nebolo sledované), výsledky naznačujú, že farmakokinetické parametre atazanaviru sa o 30% až 50% znížia u pacientov podrobujúcich sa hemodialýze v porovnaní s pacientmi s normálnou obličkovou funkciou. Tento mechanizmus zníženia nie je známy. (Pozri časť 4.2 a 4.4.)

#### *Porucha funkcie pečene*

Atazanavir sa primárne metabolizuje a vylučuje pečeňou. Atazanavir (bez ritonaviru) sa skúmal u dospelých jedincov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (14 jedincov s Childovou-Pughovou triedou B a 2 s Childovou-Pughovou triedou C) po jednorazovej dávke 400 mg. Priemerná  $AUC_{(0-\infty)}$  bola o 42% vyššia u jedincov s poruchou funkcie pečene ako u zdravých jedincov. Priemerný polčas atazanaviru u jedincov s poruchou funkcie pečene bol 12,1 hodiny v porovnaní so 6,4 hodinami u zdravých jedincov. Účinky poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku atazanaviru podaného v dávke 300 mg s ritonavírom neboli skúmané. Očakávajú sa zvýšené koncentrácie atazanaviru podaného s ritonavírom alebo bez neho u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

#### *Vek/pohlavie*

Uskutočnila sa štúdia farmakokinetiky atazanaviru u 59 zdravých mužov a žien (29 mladých, 30 starších). Neexistovali klinicky významné farmakokinetické rozdiely týkajúce sa veku alebo pohlavia.

#### *Rasa*

Farmakokinetická analýza vzoriek z klinických štúdií vo fáze II nepreukázala žiadnen vplyv rasy na farmakokinetiku atazanaviru.

#### *Gravidita*

Farmakokinetické údaje HIV infikovaných gravidných žien užívajúcich atazanavir kapsuly s ritonavírom sú uvedené v Tabuľke 8.

**Tabuľka 8: Farmakokinetika atazanaviru s ritonavírom v rovnovážnom stave u HIV infikovaných gravidných žien po jedle**

	atazanavir 300 mg s ritonavírom 100 mg		
Farmakokinetický parameter	2. trimester (n=9)	3. trimester (n=20)	po pôrode <sup>a</sup> (n=36)
$C_{max}$ ng/ml Geometrický priemer (CV%)	3 729,09 (39)	3 291,46 (48)	5 649,10 (31)
AUC ng•h/ml Geometrický priemer (CV%)	34 399,1 (37)	34 251,5 (43)	60 532,7 (33)
$C_{min}$ ng/ml <sup>b</sup> Geometrický priemer (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1 420,64 (47)

<sup>a</sup> Zistilo sa, že maximálne koncentrácie atazanaviru a AUC sú približne o 26 – 40% vyššie počas obdobia po pôrode (4-12 týždňov) ako tie, ktoré sa pozorovali u v minulosti HIV infikovaných negravidných pacientok. Minimálne plazmatické koncentrácie atazanaviru boli približne 2-násobne vyššie počas obdobia po pôrode v porovnaní s tými, ktoré sa pozorovali u v minulosti HIV infikovaných negravidných pacientok.

<sup>b</sup>  $C_{min}$  je koncentrácia 24 hodín po užití dávky.

#### Pediatrická populácia

Po normalizácii telesnej hmotnosti je tendencia k vyššiemu klírensu u mladších detí. Následkom toho boli pozorované väčšie pomery maximum:minimum, no pri odporúčaných dávkach sa očakáva, že geometrické priemery expozícií atazanaviru ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$  a AUC) u pediatrických pacientov budú podobné tým, ktoré sa pozorovali u dospelých.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity s opakovanou dávkou uskutočnených na myšiach, potkanoch a psoch sa nálezy súvisiace s atazanavirom vo všeobecnosti viazali na pečeň a zahŕňali minimálne až mierne zvýšenie sérového bilirubínu a pečenej enzýmov, hepatocelulárnu vakuolizáciu a hypertrofiu a iba u samičiek myši aj hepatickú nekrózu bunky. Systémové expozície atazanaviru u myši (samce), potkanov a psov pri dávkach spájaných s hepatálnymi zmenami boli prinajmenšom rovnaké ako tie, ktoré sa pozorovali u ľudí pri dávkach 400 mg raz denne. Expozícia atazanaviru predstavovala u samičiek myši po dávke spôsobujúcej nekrózu bunky 12-násobok expozície u ľudí po dávke 400 mg raz denne. Sérový cholesterol a glukóza sa minimálne až mierne zvýšili u potkanov, ale nezvýšili sa u myši alebo psov.

Počas *in vitro* štúdií boli draslíkové kanáliky klonovaných ľudských kardiocytov (hERG) v 15% inhibované v koncentrácii (30  $\mu$ M) atazanaviru zodpovedajúcej 30-násobku koncentrácie voľného liečiva pri  $C_{max}$  u ľudí. Podobné koncentrácie atazanaviru zvýšili o 13% trvanie akčného potenciálu (APD<sub>90</sub>) v štúdií s Purkyňovými vláknami u králikov. Elektrokardiografické zmeny (sínusová bradykardia, predĺženie PR intervalu, predĺženie QT intervalu a predĺženie QRS komplexu) sa pozorovali len v počiatočnej 2-týždňovej štúdií perorálnej toxicity uskutočnenej na psoch. Následné 9-mesačné štúdie perorálnej toxicity na psoch nepreukázali elektrokardiografické zmeny súvisiace s liekom. Klinický význam týchto predklinických údajov nie je známy. Potenciálne účinky tohto lieku na srdce nie je možné u ľudí vylúčiť (pozri časti 4.4 a 4.8). Možnosť predĺženia PR intervalu je potrebné vziať do úvahy pri predávkovaní (pozri časť 4.9).

V štúdií fertility a skorých vývojových štádií embryí u potkanov atazanavir menil cyklus pohlavného pudu bez vplyvu na párenie alebo fertilitu. U potkanov alebo králikov sa pri dávkach toxických pre matku nepozorovali žiadne teratogénne účinky. V štúdií na gravidných králikoch sa pozorovali u mŕtvych alebo skonávajúcich samičiek lézie na žalúdku a črevách pri maternálnych dávkach 2 až 4-krát prevyšujúcich najvyššiu dávku podávanú v definitívnej vývojovej štúdií týkajúcej sa embryí. Pri skúmaní prenatálneho a postnatálneho vývoja potkanov atazanavir spôsoboval prechodné zníženie hmotnosti organizmu mláďat pri dávkach toxických pre matku. Systémová expozícia atazanaviru pri dávkach, ktoré boli toxické pre matku, bola rovnaká alebo o niečo vyššia ako tá, ktorá sa pozorovala u ľudí, ktorým sa podávala dávka 400 mg raz denne.

Atazanavir bol negatívny v Amesovom teste reverznej mutácie, ale indukoval chromozomálne aberácie *in vitro* ako pri absencii, tak aj v prítomnosti metabolickej aktivácie. V *in vivo* štúdiách na potkanoch atazanavir neindukoval mikrojadrá v kostnej dreni, poškodenie DNA v dvanástniku (stanovenie komét) alebo neplánovanú reparáciu DNA v pečeni pri plazmatických a tkanivových koncentráciách prevyšujúcich koncentrácie, ktoré boli klastogénne *in vitro*.

V dlhodobých štúdiách karcinogenity atazanaviru na myšiach a potkanoch bol pozorovaný zvýšený výskyt benígnych pečenej adenómov iba u myšich samičiek. Zvýšený výskyt benígnych pečenej adenómov u myšich samičiek je pravdepodobne následkom cytotoxických pečenej zmien manifestujúcich sa ako jednoduchá nekróza buniek a tento nález je považovaný za irelevantný u ľudí v určených terapeutických expozíciách. U myšich samcov a potkanov neboli potvrdené nijaké známky karcinogénneho pôsobenia.

Atazanavir zvyšoval zákal bovinej rohovky v *in vitro* štúdií okularnej dráždivosti, čím indikoval, že by pri priamom kontakte s očami mohol mať dráždivé účinky.



## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Obsah kapsuly

monohydrát laktózy  
krospovidón  
magnéziumstearát

#### Viečko kapsuly 150 mg

červený oxid železitý (E172)  
oxid titaničitý (E171)  
patentná modrá V (E131)  
želatína

#### Telo kapsuly 150 mg

oxid titaničitý (E171)  
patentná modrá V (E131)  
želatína

#### Viečko kapsuly 200 mg

oxid titaničitý (E171)  
indigokarmín (E132)  
želatína

#### Telo kapsuly 200 mg

žltý oxid železitý (E172)  
oxid titaničitý (E171)  
patentná modrá V (E131)  
želatína

#### Viečko kapsuly 300 mg

žltý oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)  
oxid titaničitý (E171)  
želatína

#### Telo kapsuly 300 mg

červený oxid železitý (E172)  
oxid titaničitý (E171)  
patentná modrá V (E131)  
želatína

#### Atrament potlače

šelak  
propylénglykol  
koncentrovaný roztok amoniaku  
čierny oxid železitý (E172)  
hydroxid draselný

## 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

## 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Fľaša: spotrebujte do 90 dní od prvého otvorenia.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

### 150 mg

OPA/hliník/PVC- hliníkové blistre s obsahom 60, 60 x 1 (jednotlivá dávka) kapsúl.

PVC/PVDC - hliníkové blistre s obsahom 60, 60 x 1 (jednotlivá dávka) kapsúl.

HDPE fľaša s polypropylénovým skrutkovacím uzáverom s obsahom 60 kapsúl.

### 200 mg

OPA/hliník/PVC- hliníkové blistre s obsahom 60, 60 x 1 (jednotlivá dávka) kapsúl.

PVC/PVDC - hliníkové blistre s obsahom 30, 60, 60 x 1 (jednotlivá dávka) kapsúl. HDPE fľaša

s polypropylénovým skrutkovacím uzáverom s obsahom 60 kapsúl.

### 300 mg

OPA/hliník/PVC- hliníkové blistre s obsahom 30, 30 x 1 (jednotlivá dávka) kapsúl.

PVC/PVDC - hliníkové blistre s obsahom 30, 30 x 1 (jednotlivá dávka) kapsúl.

HDPE fľaša s polypropylénovým skrutkovacím uzáverom s obsahom 30, 90 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČISLA**

EU/1/16/1091/001  
EU/1/16/1091/002  
EU/1/16/1091/003  
EU/1/16/1091/004  
EU/1/16/1091/005  
EU/1/16/1091/006  
EU/1/16/1091/007  
EU/1/16/1091/008  
EU/1/16/1091/009  
EU/1/16/1091/010  
EU/1/16/1091/011  
EU/1/16/1091/012  
EU/1/16/1091/013  
EU/1/16/1091/014  
EU/1/16/1091/015  
EU/1/16/1091/016  
EU/1/16/1091/017

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. august 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. apríl 2021

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Mylan Hungary Kft  
H-2900 Komárom, Mylan utca 1  
Maďarsko

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Írsko

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352,  
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE BALENIE S BLISTROM – 150 MG TVRDÉ KAPSULY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Atazanavir Viatris 150 mg tvrdé kapsuly  
atazanavir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu.  
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 tvrdých kapsúl  
60 x 1 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Perorálne použitie.  
Kapsuly sa majú prehĺtať vcelku. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1091/001  
EU/1/16/1091/002  
EU/1/16/1091/011  
EU/1/16/1091/012

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Atazanavir Viatris 150 mg tvrdé kapsuly

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER PRE 150 MG TVRDÉ KAPSULY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Atazanavir Viatris 150 mg tvrdé kapsuly  
atazanavir

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE BALENIE S FEAŠOU – 150 MG TVRDÉ KAPSULY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Atazanavir Viatris 150 mg tvrdé kapsuly  
atazanavir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu.  
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Perorálne použitie.  
Kapsuly sa majú prehĺtať vcelku. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP  
Po otvorení: spotrebujte do 90 dní.  
Dátum otvorenia:

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1091/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Atazanavir Viatris 150 mg tvrdé kapsuly

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK NA FEAŠI PRE 150 MG TVRDÉ KAPSULY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Atazanavir Viatris 150 mg tvrdé kapsuly  
atazanavir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Perorálne použitie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP  
Po otvorení: spotrebujte do 90 dní.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1091/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE BALENIE S BLISTROM – 200 MG TVRDÉ KAPSULY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Atazanavir Viatris 200 mg tvrdé kapsuly  
atazanavir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).

**3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu.  
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tvrdých kapsúl  
60 tvrdých kapsúl  
60 x 1 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Perorálne použitie.  
Kapsuly sa majú prehĺtať vcelku. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1091/004  
EU/1/16/1091/005  
EU/1/16/1091/013  
EU/1/16/1091/014  
EU/1/16/1091/015

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Atazanavir Viatris 200 mg tvrdé kapsuly

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČÍAROVÝ KÓD – DVOJROZMERNÝ ČÍAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČÍAROVÝ KÓD – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER PRE 200 MG TVRDÉ KAPSULY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Atazanavir Viatris 200 mg tvrdé kapsuly  
atazanavir

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE BALENIE S FEAŠOU – 200 MG TVRDÉ KAPSULY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Atazanavir Viatris 200 mg tvrdé kapsuly  
atazanavir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu.  
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 tvrdých kapsúl.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Perorálne použitie.  
Kapsuly sa majú prehĺtať vcelku. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP  
Po otvorení: spotrebujte do 90 dní.  
Dátum otvorenia:

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1091/006

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Atazanavir Viatris 200 mg tvrdé kapsuly

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK NA FEAŠI PRE 200 MG TVRDÉ KAPSULY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Atazanavir Viatris 200 mg tvrdé kapsuly  
atazanavir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

60 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Perorálne použitie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP  
Po otvorení: spotrebujte do 90 dní.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1091/006

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE BALENIE S BLISTROM – 300 MG TVRDÉ KAPSULY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Atazanavir Viatris 300 mg tvrdé kapsuly  
atazanavir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 300 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu.  
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tvrdých kapsúl  
30 x 1 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Perorálne použitie.  
Kapsuly sa majú prehĺtať vcelku. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1091/007  
EU/1/16/1091/008  
EU/1/16/1091/016  
EU/1/16/1091/017

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Atazanavir Viatris 300 mg tvrdé kapsuly

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER PRE 300 MG TVRDÉ KAPSULY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Atazanavir Viatris 300 mg tvrdé kapsuly  
atazanavir

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE BALENIE S FEAŠOU – 300 MG TVRDÉ KAPSULY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Atazanavir Viatris 300 mg tvrdé kapsuly  
atazanavir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 300 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu.  
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tvrdých kapsúl  
90 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Perorálne použitie.  
Kapsuly sa majú prehĺtať vcelku. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP  
Po otvorení: spotrebujte do 90 dní.  
Dátum otvorenia:

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1091/009  
EU/1/16/1091/010

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Atazanavir Viatris 300 mg tvrdé kapsuly

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK NA FEAŠI PRE 300 MG TVRDÉ KAPSULY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Atazanavir Viatris 300 mg tvrdé kapsuly  
atazanavir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 300 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tvrdých kapsúl  
90 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Perorálne použitie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP  
Po otvorení: spotrebujte do 90 dní.  
Dátum otvorenia:

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1091/009  
EU/1/16/1091/010

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**Atazanavir Viatris 150 mg tvrdé kapsuly**  
**Atazanavir Viatris 200 mg tvrdé kapsuly**  
**Atazanavir Viatris 300 mg tvrdé kapsuly**

atazanavir

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Atazanavir Viatris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Atazanavir Viatris
3. Ako užívať Atazanavir Viatris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Atazanavir Viatris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### 1. Čo je Atazanavir Viatris a na čo sa používa

**Atazanavir Viatris je antivírusový (alebo antiretrovírusový) liek.** Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory proteázy. Tieto lieky kontrolujú infekciu spôsobenú vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) zastavením proteínu, ktorý HIV potrebuje na svoje rozmnožovanie. Spôsobujú zníženie množstva HIV vo vašom tele a vedú k posilneniu vášho imunitného systému. Takýmto spôsobom Atazanavir Viatris znižuje riziko vyvíjajúcich sa ochorení súvisiacich s HIV infekciou.

Atazanavir Viatris kapsuly môžu užívať dospelí a deti vo veku 6 rokov a staršie. Lekár vám predpísal Atazanavir Viatris, pretože ste infikovaný vírusom HIV, ktorý zapríčiňuje syndróm získanej imunodeficiencie (AIDS). Bežne sa užíva v kombinácii s inými anti-HIV liekmi. Váš lekár s vami prekonzultuje, ktorá kombinácia týchto liekov s Atazanavirom Viatris je pre vás najlepšia.

### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Atazanavir Viatris

**Neužívajte Atazanavir Viatris**

- **ak ste alergický** na atazanavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- **ak máte mierne až vážne problémy s pečeňou.** Váš lekár zhodnotí, aká závažná je vaša choroba pečene a zváži, či môžete užívať Atazanavir Viatris
- **ak užívate niektorý z týchto liekov:** pozrite tiež *Iné lieky a Atazanavir Viatris*
  - rifampicín, antibiotikum používané na liečbu tuberkulózy;
  - astemizol alebo terfenadín (často používané na liečbu alergických príznakov, tieto lieky môžu byť voľnopredajné); cisaprid (používaný na liečbu žalúdočného refluxu, niekedy nazývaného pálenie záhy); pimoqid (používaný na liečbu schizofrénie); chinidín alebo bepridil (používaný na úpravu srdcového rytmu); ergotamín, dihydroergotamín, ergonovín, metylergonovín (používané na liečbu bolesti hlavy); a alfuzosín (používaný na liečbu zväčšenej prostaty);

- kvetiapín (používa sa na liečbu schizofrénie, bipolárnej poruchy a veľkej depresívnej poruchy);
- lurazidón (používa sa na liečbu schizofrénie);
- lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*, rastlinný prípravok);
- triazolam a perorálny (užívaný ústami) midazolam (používané na zlepšenie spánku a/alebo zmiernenie úzkosti);
- lomitapid, simvastatín alebo lovastatín (používajú sa na zníženie cholesterolu v krvi);
- lieky obsahujúce grazoprevir vrátane kombinácie fixnej dávky elbasviru/grazopreviru a kombinácie fixnej dávky glekapreviru/pibrentasviru (používa sa na liečbu infekcie chronickej hepatitídy C);
- apalutamid (používa sa na liečbu rakoviny prostaty).

Neužívajte sildenafil s Atazanavirom Viatris, keď používate sildenafil na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie. Sildenafil sa tiež používa na liečbu erektilnej dysfunkcie (poruchy erekcie). Informujte svojho lekára, ak používate sildenafil na liečbu erektilnej dysfunkcie.

Informujte svojho lekára okamžite, ak sa vás niektoré z vyššie uvedeného týka.

## Upozornenia a opatrenia

**Atazanavir Viatris nevylieči vašu HIV infekciu.** Naďalej sa u vás môžu rozvíjať infekcie alebo iné ochorenia súvisiace s HIV infekciou.

Niektorí pacienti budú potrebovať špeciálnu starostlivosť pred alebo počas užívania Atazanaviru Viatris. Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik predtým, ako začnete užívať Atazanavir Viatris a oznámte svojmu lekárovi:

- ak máte hepatitídu B alebo C
- ak sa u vás rozvinú znaky a prejavy žlčových kameňov (bolesť na pravej strane brucha)
- ak máte hemofiliu typu A alebo B
- ak ste dialyzovaný

Atazanavir môže ovplyvniť správnu činnosť vašich obličiek.

U pacientov užívajúcich atazanavir sa môžu vyskytnúť obličkové kamene. Ak sa u vás prejavia znaky alebo príznaky obličkových kameňov (bolesť na boku, krv v moči, bolesť pri močení), informujte, prosím, okamžite vášho lekára.

U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou (AIDS) a pridruženou infekciou v anamnéze sa v krátkom čase po začatí liečby proti HIV môžu vyskytnúť znaky a príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, informujte, prosím, okamžite svojho lekára. Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť autoimúnne poruchy (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Autoimúnne poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie (búšenie srdca), tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom, prosím, bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou protívirusovou liečbou, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť okrem iného dĺžka kombinovanej protívirusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné potlačenie imunitných reakcií, vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte, prosím, svojho lekára.

Hyperbilirubinémia (zvýšená hladina bilirubínu v krvi) sa vyskytla u pacientov užívajúcich atazanavir. Tieto príznaky môžu spôsobiť mierne zožltnutie kože alebo očí. Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov, informujte, prosím, svojho lekára.

Závažné kožné vyrážky, vrátane Stevensov-Johnsonovho syndrómu, boli hlásené u pacientov užívajúcich atazanavir. Ak sa u vás objaví vyrážka, okamžite informujte svojho lekára.

Ak si všimnete zmenu vášho srdcového tepu (zmenu srdcového rytmu), informujte, prosím, svojho lekára.

U detí užívajúcich Atazanavir Viatris môže byť potrebné sledovať činnosť ich srdca. O tejto potrebe rozhodne váš detský lekár.

## Deti

**Nepodávajte tento liek deťom** vo veku do 3 mesiacov a s telesnou hmotnosťou nižšou ako 5 kg. Používanie atazanaviru u detí vo veku do 3 mesiacov a s telesnou hmotnosťou nižšou ako 5 kg sa z dôvodu rizika závažných komplikácií neskúmalo.

## Iné lieky a Atazanavir Viatris

Nesmiete užívať Atazanavir Viatris s určitými liekmi. Tieto lieky sú uvedené na začiatku v časti 2 pod názvom Neužívajte Atazanavir Viatris.

Niektoré lieky nemôžu byť kombinované s Atazanavirom Viatris. Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Dôležité je spomenúť nasledovné lieky:

- iné lieky na liečbu HIV infekcie (napr. indinavir, nevirapín a efavirenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (používané na liečbu hepatitídy C)
- sildenafil, vardenafil alebo tadalafil (používané u mužov na liečbu impotencie (erektilnej dysfunkcie))
- ak užívate perorálnu antikoncepciu ("**Tabletka**") spolu s Atazanavirom Viatris na zabránenie otehotnenia, uistite sa, že ju užívate presne podľa pokynov vášho lekára a nevynechajte ani jednu dávku
- lieky používané na liečbu ochorení vzťahujúcich sa na žalúdočnú kyselinu (napr. antacidá, ktoré sa užívajú 1 hodinu pre užitím Atazanaviru Viatris alebo 2 hodiny po užití Atazanaviru Viatris, H2-blokátory ako je famotidín a inhibítory protónovej pumpy, ako je omeprazol)
- lieky znižujúce krvný tlak, spomaľujúce srdcovú frekvenciu alebo upravujúce srdcový rytmus (amiodarón, diltiazem, systémový lidokain, verapamil)
- atorvastatín, pravastatín a fluvastatín (používané na zníženie cholesterolu v krvi)
- salmeterol (používaný na liečbu astmy)
- cyklosporín, takrolimus a sirolimus (lieky na zníženie účinkov imunitného systému)
- niektoré antibiotiká (rifabutín, klaritromycín)
- ketokonazol, itrakonazol a vorikonazol (fungicída)
- apixabán, dabigatran, edoxabán, rivaroxaban, warfarín, klopidogrel, prasugrel a tikagrelor (používané na zníženie zrážania krvi)
- karbamazepín, fenytoín, fenobarbital a lamotrigín (antiepileptiká);
- enkorafenib, ivosidenib a irinotekan (používané na liečbu rakoviny)
- elagolix (antagonisty receptora hormónu uvoľňujúceho gonadotropín, používajú sa na liečbu silnej bolesti v dôsledku endometriózy)
- fostamatinib (používa sa na liečbu chronickej imunitnej trombocytopenie)
- sedatívne lieky (napr. midazolam podávaný injekčne)
- buprenorfín (používaný na liečbu opioidnej závislosti a bolesti)
- kortikosteroidy (všetky cesty podávania; vrátane dexametazónu).

Niektoré lieky sa môžu vzájomne ovplyvňovať s ritonavírom, liekom podávaným spolu s Atazanavirom Viatris. Je dôležité informovať vášho lekára, ak užívate inhalačný alebo nazálny



(podávaný do nosa) kortikosteroid vrátane flutikazónu alebo budezonidu (podávané na liečbu alergických príznakov alebo astmy).

### **Atazanavir Viatris a jedlo a nápoje**

Je dôležité užívať Atazanavir Viatris s jedlom (hlavným jedlom alebo výdatným olovrantom), ktoré napomáha telu absorbovať liek.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Atazanavir, liečivo Atazanaviru Viatris, sa vylučuje do materského mlieka. Pacientky nemajú dojčiť, keď užívajú Atazanavir Viatris. Dojčenie sa **neodporúča** u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.**

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

V prípade výskytu nevoľnosti alebo závratu nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje a okamžite kontaktujte svojho lekára.

### **Atazanavir Viatris obsahuje laktózu.**

Ak vám váš lekár povedal, že trpíte neznášanlivosťou na niektoré cukry (napr. laktózu), skôr ako užijete tento liek, kontaktujte vášho lekára.

## **3. Ako užívať Atazanavir Viatris**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Tento spôsob vám zaručí, že liek je plne účinný, a že sa u vás znižuje riziko rozvoja odolnosti vírusu na liečbu.

**Odporúčaná dávka Atazanaviru Viatris kapsúl pre dospelých je 300 mg podávaná raz denne so 100 mg ritonaviru raz denne s jedlom** v kombinácii s inými liekmi proti HIV. Lekár vám môže upraviť dávku Atazanaviru Viatris na základe vašej anti-HIV liečby.

**Pre deti (vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov), váš detský lekár rozhodne o správnej dávke na základe telesnej hmotnosti vášho dieťaťa.** Dávka kapsúl Atazanaviru Viatris pre deti je vypočítaná podľa telesnej hmotnosti a užíva sa raz denne s jedlom a 100 mg ritonaviru, ako je uvedené nižšie:

<b>Telesná hmotnosť (kg)</b>	<b>Dávka Atazanaviru Viatris raz denne (mg)</b>	<b>Dávka* ritonaviru raz denne (mg)</b>
15 až menej ako 35	200	100
najmenej 35	300	100

\*Môžu byť použité kapsuly ritonaviru, tablety alebo perorálny roztok.

Na použitie u detí vo veku do 3 mesiacov a s telesnou hmotnosťou minimálne 5 kg je dostupný tento liek v inej liekovej forme. Prestavenie liečby na kapsuly z inej liekovej formy sa odporúča hneď, ako sú pacienti tvalo schopní kapsuly prehĺtať.

Pri prestavovaní z inej liekovej formy na kapsuly sa môže požadovať zmena dávky. Lekár rozhodne o správnej dávke na základe telesnej hmotnosti vášho dieťaťa.

Neexistujú žiadne odporúčania pre dávky Atazanaviru Viatris u pediatrických pacientov vo veku do 3 mesiacov.

**Užívajte Atazanavir Viatris kapsuly s jedlom** (hlavným jedlom alebo výdatným olovrantom).  
Prehltajte celé kapsuly. **Kapsuly neotvárajte.**

#### **Ak užijete viac Atazanaviru Viatris, ako máte**

Ak vy alebo vaše dieťa užijete príliš veľa Atazanaviru Viatris, môže sa vyskytnúť zožltnutie kože a/alebo očí (žltáčka) a nepravidelný tep srdca (predĺženie intervalu QTc).

Ak náhodou užijete viac kapsúl Atazanaviru Viatris, ako vám lekár odporučil, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo najbližšiu nemocnicu.

#### **Ak zabudnete užiť Atazanavir Viatris**

Ak vynecháte dávku, užite vynechanú dávku čo najskôr s jedlom a ďalšiu plánovanú dávku užite vo zvyčajnom čase. Ak máte za krátky čas užiť ďalšiu dávku, vynechanú dávku už neužite. Počkajte a ďalšiu dávku užite vo zvyčajnom čase. **Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.**

#### **Ak prestanete užívať Atazanavir Viatris**

Atazanavir Viatris neprestaňte užívať skôr, ako sa o tom poradíte so svojim lekárom. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Pri liečení HIV infekcie nie je vždy ľahké určiť, ktoré vedľajšie účinky sú vyvolané atazanavirom, inými liekmi, ktoré užívate alebo samotnou HIV infekciou. Informujte svojho lekára, ak si všimnete čokoľvek nezvyčajné týkajúce sa vášho zdravia.

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Ak sa u vás vyvinie akýkoľvek z nasledovných závažných vedľajších účinkov, okamžite to povedzte lekárovi:

- Hlásila sa kožná vyrážka, svrbenie, ktoré môžu byť niekedy závažné. Vyrážka zvyčajne odznie v priebehu 2 týždňov bez akejkoľvek zmeny vašej liečby. Závažná vyrážka sa môže vyvinúť v súvislosti s inými príznakmi, ktoré môžu byť závažné. Ak sa u vás vyvinie závažná vyrážka alebo vyrážka s príznakmi ochorenia podobnými chrípke, pľuzgieri, horúčka, bolesti ústnej dutiny, bolesť svalov alebo kĺbov, opuch tváre, zápal oka, ktoré spôsobuje sčervenenie (konjunktivitída), boľavé, rozpalené alebo červené krčky (uzlíky), ukončíte užívanie Atazanaviru Viatris a povedzte to okamžite lekárovi.
- Často sa hlásilo zožltnutie kože alebo bielej časti očí spôsobené vysokými hladinami bilirubínu v krvi. Tento vedľajší účinok nie je zvyčajne nebezpečný pre dospelých a dojčatá vo veku od 3 mesiacov; no môže byť prejavom závažného problému. Ak vaša koža alebo biela časť očí zožltne, okamžite to povedzte lekárovi.
- Niekedy sa môžu vyskytnúť zmeny v spôsobe tepovej frekvencie (zmena srdcového rytmu). Ak budete mať závrat, točenie hlavy alebo ak náhle omdliete, okamžite to povedzte lekárovi. Môžu to byť príznaky závažného problému so srdcom.
- Problémy s pečeňou sa môžu vyskytnúť nemej často. Pred začatím liečby týmto liekom a počas liečby má lekár robiť vyšetrenia krvi. Ak máte problémy s pečeňou vrátane infekcie hepatitídy B alebo C, môžu sa u vás vyskytnúť zhoršenia problémov pečene. Ak máte tmavý moč (čajovej farby), svrbenie, zožltnutú kožu alebo bielu časť očí, bolesť v oblasti brucha, svetlo sfarbenú stolicu alebo nevoľnosť, okamžite to povedzte lekárovi.
- U ľudí užívajúcich atazanavir sa nemej často vyskytli problémy so žľníkom. Príznaky problémov so žľníkom môžu zahŕňať bolesť v pravej alebo strednej hornej časti brucha, nevoľnosť, vracanie, horúčku alebo zožltnutie kože alebo bielej časti očí.

- Atazanavir môže ovplyvniť správnu činnosť vašich obličiek.
- U ľudí užívajúcich atazanavir sa nemej často vyskytli obličkové kamene. Ak máte príznaky obličkových kameňov, ktoré môžu zahŕňať bolesť v dolnej časti chrbta alebo v dolnej oblasti brucha, krv v moči alebo bolesť pri močení, okamžite to povedzte lekárovi.

Ďalšie vedľajšie účinky hlásené u pacientov liečených atazanavirom sú nasledovné:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy
- vracanie, hnačka, bolesť brucha, nevoľnosť, dyspepsia (porucha trávenia)
- vyčerpanosť (extrémna únava)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- periférna neuropatia (necitlivosť, slabosť, pálenie alebo bolesť v rukách a nohách)
- hypersenzitivita (alergická reakcia)
- asténia (nezvyčajná únava alebo slabosť)
- zníženie hmotnosti, prírastok hmotnosti, anorexia (strata chuti do jedla), zvýšená chuť do jedla
- depresia, úzkosť, poruchy spánku
- dezorientácia, amnézia (strata pamäte), závrat, somnolencia (spavosť), abnormálne sny
- synkopa (mdloba), hypertenzia (vysoký krvný tlak)
- dýchavičnosť (skrátene dýchanie)
- pankreatitída (zápal pankreasu), gastritída (zápal žalúdka), aftózna stomatitída (vredy a opary v ústach), dysgeúzia (poruchy chuťového vnímania), plynatosť (vetry), suchosť v ústach, rozťahnutie žalúdka
- angioedém (závažný opuch kože a iných tkanív, najčastejšie pier alebo očí)
- alopecia (nezvyčajná strata vlasov alebo rednutie), pruritus (svrbenie)
- svalová atrofia (strata svaloviny), artralgia (bolesť kĺbov), myalgia (svalová bolesť)
- intersticiálna nefritída (zápal obličiek), hematúria (krv v moči), proteinúria (nadbytok bielkovín v moči), polakizúria (zvýšená frekvencia močenia)
- gynekomastia (zväčšenie prs u mužov)
- bolesť na hrudníku, nepokoj (všeobecne zlý pocit), horúčka
- insomniá (ťažkosti so spánkom)

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- poruchy chôdze (abnormálny spôsob chodenia)
- edém (opuch),
- hepatosplenomegália (zväčšenie pečene a sleziny)
- myopatia (svalová bolesť, svalová citlivosť a slabosť, nespôsobené cvičením)
- bolesť obličiek

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Atazanavir Viatris

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku, škatuli alebo blistri. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

Fľaša: spotrebujte do 90 dní po otvorení.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Atazanavir Viatris obsahuje

#### Atazanavir Viatris 150 mg tvrdé kapsuly

- Liečivo je atazanavir. Jedna kapsula obsahuje 150 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy (pozri časť 2 „Atazanavir Viatris obsahuje laktózu“), krospovidón, magnéziumstearát. Obal kapsuly a atrament potlače obsahujú červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), patentnú modrú V (E131), želatínu, šelak, propylénglykol, koncentrovaný roztok amoniaku, čierny oxid železitý (E172), hydroxid draselný.

#### Atazanavir Viatris 200 mg tvrdé kapsuly

- Liečivo je atazanavir. Jedna kapsula obsahuje 200 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy (pozri časť 2 „Atazanavir Viatris obsahuje laktózu“), krospovidón, magnéziumstearát. Obal kapsuly a atrament potlače obsahujú oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E172), žltý oxid železitý (E172), patentnú modrú V (E131), želatínu, šelak, propylénglykol, koncentrovaný roztok amoniaku, čierny oxid železitý (E172), hydroxid draselný.

#### Atazanavir Viatris 300 mg tvrdé kapsuly

- Liečivo je atazanavir. Jedna kapsula obsahuje 300 mg atazanaviru (vo forme sulfátu).
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy (pozri časť 2 „Atazanavir Viatris obsahuje laktózu“), krospovidón, magnéziumstearát. Obal kapsuly a atrament potlače obsahujú žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), patentnú modrú V (E131), želatínu, šelak, propylénglykol, koncentrovaný roztok amoniaku, čierny oxid železitý (E172), hydroxid draselný.

### Ako vyzerá Atazanavir Viatris a obsah balenia

Atazanavir Viatris 150 mg tvrdé kapsuly sú zeleno-modré a modré nepriehľadné kapsuly s nápisom „MYLAN“ cez „AR150“, vytlačeným čiernym atramentom na viečku a tele kapsuly.

Atazanavir Viatris 200 mg tvrdé kapsuly sú modré a zeleno-modré nepriehľadné kapsuly s nápisom „MYLAN“ cez „AR200“, vytlačeným čiernym atramentom na viečku a tele kapsuly.

Atazanavir Viatris 300 mg tvrdé kapsuly sú červené a zeleno-modré nepriehľadné kapsuly s nápisom „MYLAN“ cez „AR300“, vytlačeným čiernym atramentom na viečku a tele kapsuly.

#### Atazanavir Viatris 150 mg tvrdé kapsuly

Tento liek sa dodáva v blisteroch s obsahom 60 alebo 60 x 1 (jednotlivá dávka) kapsúl alebo vo fľašiach s obsahom 60 tvrdých kapsúl.

#### Atazanavir Viatris 200 mg tvrdé kapsuly

Tento liek sa dodáva v blisteroch s obsahom 30, 60 alebo 60 x 1 (jednotlivá dávka) kapsúl alebo vo fľašiach s obsahom 60 tvrdých kapsúl.

#### Atazanavir Viatris 300 mg tvrdé kapsuly

Tento liek sa dodáva v blisteroch s obsahom 30 alebo 30 x 1 (jednotlivá dávka) kapsúl alebo vo fľašiach s obsahom 30 alebo 90 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Mylan Pharmaceuticals Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Írsko

### **Výrobca**

McDermott Laboratories trading as Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Írsko

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, Komárom, H-2900 Maďarsko

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1 Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352, Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **België/Belgique/Belgien**

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### **Lietuva**

Viatrix UAB

Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Viatrix

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

#### **Magyarország**

Viatrix Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

#### **Danmark**

Viatrix ApS

Tlf: + 45 28 11 69 32

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

#### **Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

#### **Nederland**

Mylan B.V

Tel: + 31 (0)20 426 3300

#### **Eesti**

Viatrix OÜ

Tel: + 372 6363 052

#### **Norge**

Viatrix AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

#### **Ελλάδα**

Viatrix Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

#### **Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: + 43 1 416 2418

#### **España**

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: + 34 900 102 712

#### **Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 564 64 00

**France**

Viатris Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viатris Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Viатris Italia S.r.l.

Tel: +39 02 612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: + 357 222 077 00

**Latvija**

Viатris SIA

Tel: + 371 676 055 80

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL

Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

Viатris d.o.o.

Tel: +386 1 236 31 80

**Slovenská republika**

Viатris Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viатris Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viатris AB

Tel: + 46 (0) 8 630 19 00

**United Kingdom (Severné Írsko)**

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: + 353 18711600

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/YYYY}**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.